

**DIE HISTOLOGIE , DIE PATHOGENESE ,
DER KLINISCHE VERLAUF UND DIE
ÄTIOLOGIE DER PANNIKULITIDEN**

HANS BACHFISCHER

1986

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco

Die Histologie, die Pathogenese, der klinische
Verlauf und die Ätiologie der Pannikulitiden

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Bachfischer
aus
Landshut
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ch. Schmoeckel
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Braun-Falco
Dekan: Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1986

INHALTSVERZEICHNIS

Seite	Einleitung
1.1.	Die allgemeine Zielsetzung
1.2.	Organisationsstruktur
1.3.	Organisationsziele
1.4.	Organisationsstruktur
1.5.	Organisationsstruktur
1.6.	Organisationsstruktur
1.7.	Organisationsstruktur
1.8.	Organisationsstruktur
1.9.	Organisationsstruktur
1.10.	Organisationsstruktur
1.11.	Organisationsstruktur
1.12.	Organisationsstruktur
1.13.	Organisationsstruktur
1.14.	Organisationsstruktur
1.15.	Organisationsstruktur
1.16.	Organisationsstruktur
1.17.	Organisationsstruktur
1.18.	Organisationsstruktur
1.19.	Organisationsstruktur
1.20.	Organisationsstruktur
1.21.	Organisationsstruktur
1.22.	Organisationsstruktur
1.23.	Organisationsstruktur
1.24.	Organisationsstruktur
1.25.	Organisationsstruktur
1.26.	Organisationsstruktur
1.27.	Organisationsstruktur
1.28.	Organisationsstruktur
1.29.	Organisationsstruktur
1.30.	Organisationsstruktur
1.31.	Organisationsstruktur
1.32.	Organisationsstruktur
1.33.	Organisationsstruktur
1.34.	Organisationsstruktur
1.35.	Organisationsstruktur
1.36.	Organisationsstruktur
1.37.	Organisationsstruktur
1.38.	Organisationsstruktur
1.39.	Organisationsstruktur
1.40.	Organisationsstruktur
1.41.	Organisationsstruktur
1.42.	Organisationsstruktur
1.43.	Organisationsstruktur
1.44.	Organisationsstruktur
1.45.	Organisationsstruktur
1.46.	Organisationsstruktur
1.47.	Organisationsstruktur
1.48.	Organisationsstruktur
1.49.	Organisationsstruktur
1.50.	Organisationsstruktur
1.51.	Organisationsstruktur
1.52.	Organisationsstruktur
1.53.	Organisationsstruktur
1.54.	Organisationsstruktur
1.55.	Organisationsstruktur
1.56.	Organisationsstruktur
1.57.	Organisationsstruktur
1.58.	Organisationsstruktur
1.59.	Organisationsstruktur
1.60.	Organisationsstruktur
1.61.	Organisationsstruktur
1.62.	Organisationsstruktur
1.63.	Organisationsstruktur
1.64.	Organisationsstruktur
1.65.	Organisationsstruktur
1.66.	Organisationsstruktur
1.67.	Organisationsstruktur
1.68.	Organisationsstruktur
1.69.	Organisationsstruktur
1.70.	Organisationsstruktur
1.71.	Organisationsstruktur
1.72.	Organisationsstruktur
1.73.	Organisationsstruktur
1.74.	Organisationsstruktur
1.75.	Organisationsstruktur
1.76.	Organisationsstruktur
1.77.	Organisationsstruktur
1.78.	Organisationsstruktur
1.79.	Organisationsstruktur
1.80.	Organisationsstruktur
1.81.	Organisationsstruktur
1.82.	Organisationsstruktur
1.83.	Organisationsstruktur
1.84.	Organisationsstruktur
1.85.	Organisationsstruktur
1.86.	Organisationsstruktur
1.87.	Organisationsstruktur
1.88.	Organisationsstruktur
1.89.	Organisationsstruktur
1.90.	Organisationsstruktur
1.91.	Organisationsstruktur
1.92.	Organisationsstruktur
1.93.	Organisationsstruktur
1.94.	Organisationsstruktur
1.95.	Organisationsstruktur
1.96.	Organisationsstruktur
1.97.	Organisationsstruktur
1.98.	Organisationsstruktur
1.99.	Organisationsstruktur
2.00.	Organisationsstruktur

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

1.0. Einleitung

1.1. Das subkutane Fettgewebe

1.1.1. Physiologische Funktion

1.1.2. Embryologie

1.1.3. Feingeweblicher Aufbau und Struktur

1.1.4. Anatomie

1.1.5. Gefäßversorgung

1.1.6. Gliederung des Fettgewebes und Gefäßversorgung

1.2. Definition der Pannikulitis

1.2.1. Erstes Stadium

1.2.2. Zweites Stadium

1.2.3. Drittes Stadium

1.2.4. Viertes Stadium

1.2.5. Regenerationsvorgang

1.2.6. Mitbeteiligung der Kutis

1.2.7. Tabelle zu den Entzündungsstadien

1.2.8. Zuordnung zu histomorphologischen Bildern

2.0. Literaturübersicht

2.1. Erythema nodosum

2.1.1. Geschichte

2.1.2. Klinischer Verlauf

2.1.3. Histologischer Verlauf

2.1.4. Auslösefaktoren

2.1.5. Literatur zum Erythema nodosum

2.1.5.1. Tabellarische Übersicht

2.1.5.2. Textteil

2.1.6. Erythema nodosum migrans

2.1.6.1. Tabellarische Übersicht

2.1.6.2. Textteil

- 2.2. Nodöse Vaskulitis
 - 2.2.1. Geschichte
 - 2.2.2. Klinischer Verlauf
 - 2.2.3. Histologischer Verlauf
 - 2.2.4. Literatur zur nodösen Vaskulitis
 - 2.2.4.1. Tabellarische Übersicht
 - 2.2.4.2. Textteil
- 2.3. Erythema induratum BAZIN
 - 2.3.1. Tabellarische Übersicht der Literatur
 - 2.3.2. Erstbeschreibungen
 - 2.3.3. Literatur zum Erythema induratum BAZIN
- 2.4. Panniculitis nodularis nonpurulenta febrilis et recidivans
 - 2.4.1. Tabellarische Übersicht der Literatur
 - 2.4.2. Erstbeschreibungen
 - 2.4.3. Literatur zum Morbus PFEIFER-WEBER-CHRISTIAN
- 2.5. Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN-MAKAI
 - 2.5.1. Tabellarische Übersicht der Literatur
 - 2.5.2. Erstbeschreibungen
 - 2.5.3. Literatur zur Lipogranulomatosis subcutanea
- 2.6. Zytophagische Pannikulitis, letal verlaufende Pannikulitis
 - 2.6.1. Tabellarische Übersicht
 - 2.6.2. Literaturteil
- 2.7. Akute Pannikulitis
 - 2.7.1. Tabellarische Übersicht
 - 2.7.2. Textteil
- 2.8. Pannikulitis und Pankreaserkrankungen
 - 2.8.1. Tabellarische Übersicht
 - 2.8.2. Textteil
- 2.9. Andere Pannikulitiden
 - 2.9.1. Pannikulitis bei Bindegewbserkrankungen
 - 2.9.2. Künstlich hervorgerufene Pannikulitis
 - 2.9.3. Adiponecrosis subcutanea neonatorum
 - 2.9.4. Sclerema adiposum neonatorum

- 3.0. Ziele dieser Arbeit
- 4.0. Material und Methoden
- 4.1. Histologische Untersuchung
- 4.2. Klinische Befunde
- 5.0. Eigene histologische Ergebnisse
- 5.1. Erythema nodosum
 - 5.1.1. Gliederung des Infiltrats
 - 5.1.2. Dicke und Fibrosierungsgrad der Septen
 - 5.1.3. Stärke und Zuordnung des Infiltrats
 - 5.1.4. Granulationsgewebe und Lipogranulome
 - 5.1.5. Differenzierung der Entzündungszellen
 - 5.1.6. Kernstaub und Fettnekrosen
 - 5.1.7. Gefäßveränderungen
 - 5.1.8. Pseudozysten
- 5.2. Nodöse Vaskulitis
 - 5.2.1. Gliederung der Entzündungszellen
 - 5.2.2. Dicke und Fibrosierungsgrad der Septen
 - 5.2.3. Stärke und Zuordnung des Infiltrats
 - 5.2.4. Granulationsgewebe und Lipogranulome
 - 5.2.5. Differenzierung der Entzündungszellen
 - 5.2.6. Kernstaub und Fettnekrosen
 - 5.2.7. Gefäßveränderungen
 - 5.2.8. Pseudozysten
- 5.3. Tabelle zu den eigenen histologischen Befunden
 - 5.3.1. Erythema nodosum
 - 5.3.2. Vasculitis nodosa
- 5.4. Vergleich der histopathologischen Ergebnisse von Erythema nodosum und nodöser Vaskulitis
 - 5.4.1. Klare histologische Unterschiede
 - 5.4.2. Weniger deutliche Unterschiede
 - 5.4.3. Gemeinsamkeiten in den Histologien

5.5. Beschreibung der typischen feingeweblichen
Bilder der Erkrankungen

- 5.5.1. Erythema nodosum
- 5.5.2. Schematische Darstellung
- 5.5.3. Nodöse Vaskulitis
- 5.5.4. Schematische Darstellung

6.0. Eigene klinische Ergebnisse

6.1. Erythema nodosum

- 6.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung
- 6.1.2. Lokalisation der Hautveränderungen
- 6.1.3. Größe der Hautinfiltrate
- 6.1.4. Ulzerationen und Narben
- 6.1.5. Überwärmung und kontusiformer Aspekt
- 6.1.6. Druckschmerz der subkutanen Knoten
- 6.1.7. Gelenkschwellungen und/oder -schmerzen
- 6.1.8. Krankheitsdauer
- 6.1.9. Vorstellung der eigenen Patienten mit Bezug
zur jeweiligen Ätiologie
- 6.1.10. Tabelle zu den einzelnen pathogenetischen
Ursachen
- 6.1.11. Befunde der direkten Immunfluoreszenz
- 6.1.12. Beschreibung einer Patientin mit Erythema
nodosum migrans

6.2. Nodöse Vaskulitis

- 6.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung
- 6.2.2. Lokalisation der Hautinfiltrate
- 6.2.3. Ausdehnung der subkutanen Knoten
- 6.2.4. Ulzerationen und Narben
- 6.2.5. Hyperthermie und kontusiformer Aspekt
- 6.2.6. Druckschmerzhaftigkeit der Hautveränderungen
- 6.2.7. Gelenkschwellungen beziehungsweise -schmerzen
- 6.2.8. Erkrankungszeit
- 6.2.9. Vorstellung der eigenen Patienten mit mögli-

cher Ätiologie

- 6.2.10. Tabelle der gefundenen Auslösefaktoren
- 6.2.11. Befunde der direkten Immunfluoreszenz
- 6.3. Vorstellung der Patienten mit Erythema
induratum BAZIN
- 6.4. Vorstellung der Patienten mit dem klinischen
Verlauf eines PFEIFER-WEBER-CHRISTIAN-Syndroms
- 6.5. Vorstellung eines Falls mit Adiponecrosis sub-
cutanea neonatorum
- 6.6. Vergleich der klinischen Ergebnisse beim Ery-
thema nodosum und bei der nodösen Vaskulitis
- 6.6.1. Alters- und Geschlechtsverteilung
- 6.6.2. Lokalisation der Hautveränderungen
- 6.6.3. Größe und Ulzerationsneigung der Knoten
- 6.6.4. Hyperthermie, kontusiformer Aspekt und Druck-
schmerzhaftigkeit
- 6.6.5. Rheumatische Vorstadien und Erkrankungsdauer
- 6.6.6. Abstufungen der klinischen Untersuchungen

7.0. Diskussion

- 7.1. Histologie
- 7.2. Auslösefaktoren
- 7.3. Befunde der direkte Immunfluoreszenz
- 7.4. Zuordnung zu Immunreaktionen
- 7.5. Klinischer Verlauf und Pathogenese
- 7.5.1. Erythema nodosum
- 7.5.1.1. Erythema nodosum migrans
- 7.5.2. Nodöse Vaskulitis
- 7.5.3. Erythema induratum BAZIN
- 7.5.4. PFEIFER-WEBER-CHRISTIAN-Syndrom
- 7.5.5. Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN-MAKAI
- 7.5.6. Pankreatische Pannikulitis
- 7.5.7. Zytophagische Pannikulitis
- 7.5.8. Akute Pannikulitis

- 8.0 Dispositionsfaktoren
- 9.0. Allgemeine Probleme bei der histologischen Beurteilung von Pannikulitiden
- 10.0. Histologischer Untersuchungsweg
- 10.1. Tabelle zum Zusammenhang zwischen dem histologischen Bild und den einzelnen Pannikulitiden
- 11.0. Zusammenfassung
- 12.0. Literaturverzeichnis

1.1. Das subkutane Fettgewebe

Das subkutane Fettgewebe ist eine Bindegewebsfett-schicht, die die gesamte Körperoberfläche mit Ausnahme der Augenlider und des männlichen Genitales bedeckt. Es verbindet die relativ dehnbare Haut mit der tiefen undehnbaren Faszie. Gebräuchliche Synonyma sind Subkutis, Tela subcutanea, Unterhautfettgewebe und Hypoderm. Die Dicke der Subkutis wechselt stark und ist von Alter, Geschlecht, genetischer Prägung, endokrinen und auch metabolischen Bedingungen abhängig. Die Gesamtheit des subcutanen Fettgewebes wird als Panniculus adiposus bezeichnet und erfüllt gleichzeitig Aufgaben als Fett- und Wasserspeicher, als Druckpolster, als Wärmeschutz und als Syntheseorgan beim Auf- und Abbau von Fettsubstanzen.

1.1.1. Physiologische Funktion

Nach der physiologischen Bedeutung kann man Speicher- und Baufettgewebe unterscheiden. Das Speicherfettgewebe, zu dem die subkutane Schicht gerechnet wird, steht in enger Beziehung zum Ernährungszustand des Individuums: Bei starker Abmagerung wird das aufgestapelte Fett, das ein sehr energiereiches Reservematerial für den Betrieb des Zellstoffwechsels darstellt, allmählich entspeichert. Das Fett wird in den sich verkleinernden Zellen, die dabei eine plurivakuoläre Gestalt annehmen durch eine seröse Flüssigkeit ersetzt. Diese "serösen Fettzellen" können wiederum Zytoplasmafortsätze austrecken und sich in Retikulumzellen oder in Fibrozyten zurückverwandeln. Das Baufettgewebe bleibt auch bei starker Abmagerung größtenteils erhalten. Man findet es als Fettkörper in Gelenken (Corpus adiposum infrapatellare), in der Augenhöhle (Corpus adiposum orbitae), als Wangenfettpfropf (Corpus adiposum buccae), als Polster an der Ferse, der Fußsohle, der Hohlhand sowie am

Gesäß. Häufiger beim Kind, selten beim Erwachsenen kommt im Bereich der Achselhöhle, der Rückenhaut und an der Halsregion neben dem univakuolären auch plurivakuoläres Fettgewebe vor. Aufgrund seines hohen Gehalts an Zytochrom c erscheint es bräunlichgelb. Das mitochondrien- und glykogenreiche braune Fettgewebe hat einen regeren Stoffwechsel als das univakuoläre weisse Fettgewebe und man nimmt an, daß es bei der Wärmeproduktion des Neugeborenen eine wichtige Rolle spielt.

1.1.2. Embryologie

Im Rahmen der Entwicklung entstehen die ersten fett-speichernden Zellen um die vierzehnte Embryonalwoche im primitiven Mesenchym in engem Zusammenhang mit der Bildung von Blutgefäßen. Der Ursprung der Fettzellen sind pluripotente Mesenchymzellen, die sich in Fibrozyten, Chondrozyten, Myozyten, Osteoblasten oder Lipozyten ausdifferenzieren können. Später entstehen sie auch aus Retikulumzellen und aus Fibrozyten in der Umgebung von Gefäßen. Die embryonale Fettzelle entwickelt sich weiter: Die kleinen intrazellulären Fettröpfchen fließen zu einem großen Tropfen zusammen und drängen das Protoplasma bis auf einen schmalen Saum an den Rand. Gleichzeitig werden die Zellen durch Einziehen ihrer Fortsätze kugelig und es entsteht der große univakuoläre Lipozyt, die charakteristische Fettzelle des erwachsenen Menschen. Bis etwa um die dreißigste Schwangerschaftswoche ist nur sehr wenig subkutanes Fettgewebe vorhanden. Erst in den letzten sechs bis acht Graviditätswochen bildet sich eine Fettschicht am Feten aus, sodaß in diesem Entwicklungsabschnitt die Gewichtszunahme stärker als die Körperlängenzunahme ausgeprägt ist.

1.1.3. Feingeweblicher Aufbau und Struktur

Im feingeweblichen Bild besteht das Fettgewebe aus auffällig großen, blasigen Zellen. Der Zelleib ist voll von Paraplasma und der Kern ist abgeplattet und an den Rand gedrängt. Der Durchmesser des Lipozyten beträgt meist $70\text{ }\mu\text{m}$ bis $120\text{ }\mu\text{m}$. Bei günstiger Lage des Gewebsschnittes zeigen die Fettzellen eine Siegelringform. Isolierte oder im Fettgewebe einzeln gelegene Zellen sind mehr oder weniger kugelig. Wenn die Lipozyten aber, wie es z.B. im subkutanen Fettgewebe der Fall ist, eng aneinander gedrängt sind, haben sie eine polyedrische Gestalt. Frische Fettzellen fallen im Zupfpräparat durch die starke Lichtbrechung ihres Inhaltes auf. In den histologischen Routinepräparaten jedoch wird das Fett - sofern es sich nicht um in Formol fixierte Gefrierschnitte handelt - durch die Einwirkung von Lösungsmitteln wie Alkohol, Äther, Toluol, Xylol usw. entfernt: Feingeweblich erscheinen die Lipozyten dann als große Vakuolen. Diese sind von Plasmalemm und sehr wenig Protoplasma, welches nur um den Zellkern etwas reichlicher vorhanden ist, umgeben. Dort lassen sich Mitochondrien, sowie viele spezielle Enzyme (Esterasen, alkalische Phosphatase, Succinodehydrogenase) nachweisen. Im vitalen Zustand ist die Zellmembran durch den paraplasmatischen Inhalt prall gespannt, weshalb die Fettzellen mechanisch als druckelastische Kugeln wirken. Jede Zelle wird von einer nur im Elektronenmikroskop sichtbaren basalmembranähnlichen Glykoproteidschicht und einem feinen Gitterfaserwerk überzogen. Durch dieses ist der Lipozyt mit den Nachbarzellen sowie den reichlich dazwischengelagerten Blutkapillaren verbunden. Die Fettzellen sind daneben auch ein Bestandteil des retikulo-endothelialen Systems (RES). So sind sie z.B. in der Lage, Vitalstoffe wie Trypanblau einzulagern.

1.1.4. Anatomie

Einzeln oder in Gruppen sind Fettzellen fast überall

in das lockere fasrige Bindegewebe eingelagert (z.B. in der Tela submucosa, Tela subserosa). Wo größere Mengen von Fettgewebe vorhanden sind (wie im Unterhautfettgewebe, in den Mesenterien und in den Netzen, sowie in der Nierenfettkapsel) ist es durch fasriges Bindegewebe in Läppchen gegliedert. Mechanisch beanspruchte Fettpolster sind durch derbe Bindegewebssepten so unterteilt, daß ein System druckelastischer Kammern zustande kommt. Im histologischen Bild bilden Gruppen von mehreren Fettzellen einzelne Lobuli. Jeder Lobulus ist von einem Gitterwerk aus kollagenem und elastischem Bindegewebe umhüllt. Diese Gitter sind im feingeweblichen Bild als interlobäre Septen zu sehen. Die Septen wiederum weisen einen engen Bezug zum bindegewebigen Korium auf.

Die Vaskularisierung des Fettgewebes ist entgegen früherer Vermutungen reichlich. Jeder Lobulus wird durch eine Arterie (0.5 mm bis 20 μ m) und zwei Venen (1 mm bis 20 μ m) versorgt. Die Gefäße und mit ihnen auch die Lymphabflüsse und Nerven verlaufen zunächst in den interlobären Septen. Danach zweigen sich die Gefäße in Kapillaren auf und versorgen im Lobulus selbst jede einzelne Fettzelle. Der dadurch entstehende enge Kontakt zwischen der Basalmembran der Kapillare und der Zellmembran der Fettzelle erleichtert den Austausch von Lipiden und anderen Substanzen zwischen dem Blut und den Zellen enorm.

1.1.5. Gefäßversorgung

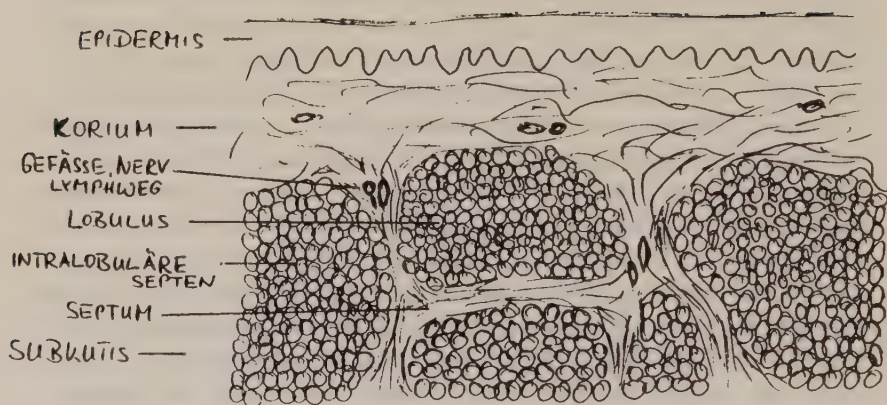
Da die Pannikulitiden eng mit Gefäßveränderungen im kutan - subkutanen Grenzbereich verbunden sind, soll die Architektur der Hautgefäße und ihre jeweiligen Verbindungen zu den Fettlobuli kurz besprochen werden. Arterien, die aus dem subfaszialen Muskelnetz an die Körperoberfläche hochsteigen, bilden an der Kutis - Subkutisgrenze das weitmaschige "kutane Arteriennetz", aus dem die Haut versorgt wird. Dieser tiefe dermale Plexus gibt senkrecht zur Hauto-

berfläche Arterien ab, die untereinander im Korium anastomosieren und den subpapillären oberflächlichen Plexus bilden. Die Papillarkapillaren gehen aus ihm als Endaufzweigungen hervor. Die Versorgung der Fettlobuli erfolgt entweder aus dem tiefen Arterienplexus oder retrograd aus den aufsteigenden Arterien, die auch die Hautadnexe mit versorgen. Die fettläppchenversorgenden arteriellen Gefäße sind mehr oder weniger zentral im Lobulus lokalisiert. Die venösen Gefäße dagegen befinden sich am Rand der Lobuli. Generell sind das arterielle und venöse Blutgefäßsystem der Haut analog aufgebaut. Das Kapillarsystem des Fettlobulus ist ein terminales Gefäßnetz. Dies ist dahingehend zu verstehen, daß keine kapillären Verbindungen zwischen benachbarten Lobuli und außerdem keine kapillären Verbindungen zwischen der Kutis und der Subkutis vorhanden sind. Der Energiestoffwechsel der Haut einschließlich dem Unterhautfettgewebe ist gemessen am prozentualen Bedarf am Herzminutenvolumen sehr gering. Große Lager an Speicherfettgewebe bedingen jedoch eine wesentliche Mehrbelastung des Kreislaufsystems. Der ausgeprägten Anspruchlosigkeit am Bluteigenbedarf steht eine extreme Variabilität der Durchblutungsintensität im Dienste der Thermoregulation des Gesamtorganismus gegenüber. Dies mag eine gewisse "Überdimensionierung" der Hautgefäße mit erklären.

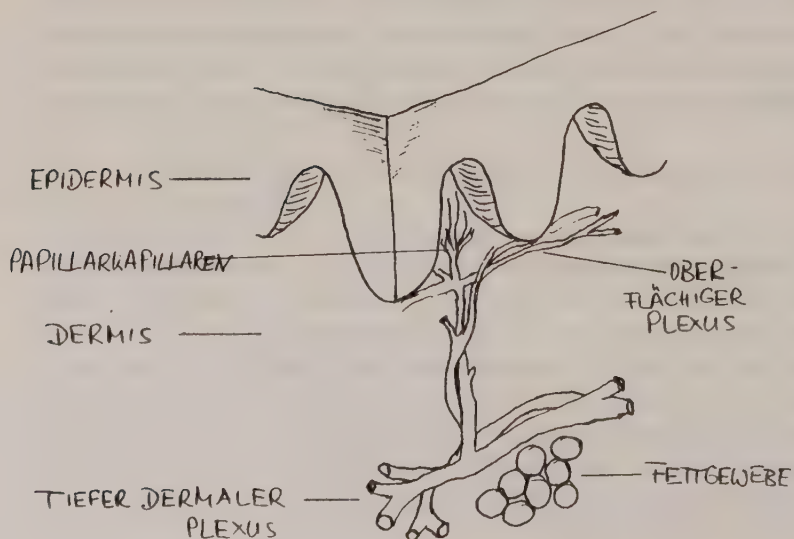
1.1.6. Gliederung des Fettgewebes und Gefäßversorgung

Eine schematische Darstellung der Gliederung und der Gefäßversorgung der Subkutis folgt auf der nächsten Seite.

Gliederung der Subkutis



Gefäßversorgung der Subkutis



1.2. Definition der Pannikulitis

Die Pannikulitis kann als eine parallel verlaufende, entzündliche Reaktion des Fettgewebes mit seinem benachbarten, von ihm nicht zu trennenden Gefäßbindegewebe definiert werden.

Wie bei jeder Entzündung sind eine zeitliche Reihenfolge der einzelnen pathologischen Vorgänge und eine regelhafte Verkettung zwischen der Reizintensität und dem Ausmaß der Gewebsreaktion vorhanden. Die hochdifferenzierten Fettzellen reagieren auf genügend starke pathologische Noxen, gleichgültig ob physikalischer, chemischer, infektiöser, allergischer oder metabolischer Art, sehr empfindlich mit Zellstörungen bis hin zur Nekrose. Die pathologische Reaktionsfolge der Pannikulitiden kann man in einzelne Stadien, die jeweils bestimmte Schweregrade der Erkrankung repräsentieren, einteilen.

1.2.1. Erstes Stadium

Die erste Phase beginnt mit einer reaktiven Hyperämie des Gewebes, sowie einer Exsudation von eiweißhaltiger Flüssigkeit. Nach der darauffolgenden Strömungsverlangsamung wandern polymorphkernige Leukozyten aus dem Gefäßbett aus. Den neutrophilen Granulozyten folgen Monozyten, Lymphozyten und Plasmazellen nach. Letztere kommen bei den Pannikulitiden kaum vor. Das Infiltrat wird in dieser Phase von den neutrophilen Granulozyten beherrscht und eine perivaskuläre Gliederung des Zellinfiltrats ist neben dem Befall der Fettlobuli zu erkennen. Dieses akute Stadium einer Pannikulitis schreitet weiter fort in ein mehr chronisches zweites Stadium.

1.1.2. Zweites Stadium

In der zweiten Phase herrscht ein histio-/lymphozytäres Zellbild vor. Aus den alterierten Gefäßen mit Endothelschwellungen wandern Monozyten aus. Sie führen zusammen mit den gewebständigen Histiozyten zu einem vermehrten Auftreten von Makrophagen im mikroskopischen Bild. Daneben sind viele Lymphozyten zu sehen. Extravasal gelegene Erythrozyten können ebenfalls vorkommen. Eosinophile Granulozyten kann man selten beobachten und sie sind dann meist ein Zeichen für den Beginn der regenerativen Phase. Die Makrophagen üben im Gewebe eine Aufräumfunktion aus und phagozytieren z.B. untergegangene neutrophile Granulozyten. Bei einer Fettzellschädigung im akuten ersten Stadium werden unter anderem auch Lipide freigesetzt. Diese üben auf Histiozyten einen Fremdkörperreiz aus und veranlassen diese, das Fett in den Interzellularräumen zu phagozytieren. Die Makrophagen sind in der Lage, Zellmembranen von nekrotischen Fettzellen zu durchbrechen und somit das intrazellulär gelegene Fett aufzunehmen. Durch das phagozytierte Fett erscheint das Zellplasma dieser Histiozyten vakuolig und sie werden als Schaumzellen oder Lipophagen bezeichnet. Bei einem weiterbestehenden Fremdkörperreiz kann sich ein lipophages Granulom oder Lipogranulom ausbilden.

1.2.3. Drittes Stadium

Im dritten Stadium einer Pannikulitis kann man vermehrt Lipogranulome erkennen. Sie bestehen aus Schaumzellen, die von Lymphozyten, von neutrophilen Granulozyten und auch von einigen Histiozyten umgeben sind. Diese Lipogranulome sind typisch für resorbtive Entzündungen am Fettgewebe. Weitere Anteile der freigesetzten Fettsubstanzen werden durch Lymphgefäße zu den regionalen Lymphknoten abtransportiert oder als hyalines Material an benachbartes Bindegewebe im kutan - subkutanen Grenzbereich angelagert. Sowohl im zweiten als auch im dritten Stadium der Pannikulitiden sind

stärkere Schädigungen der Gefäße zu erwarten. Diese Schäden können bis hin zur Obliteration kleinerer Gefäße und zu deutlicheren Erythrozytenaustritten führen. Wenn einige der nekrotischen Fettzellen zusammenfließen, bilden sie Mikro- oder Pseudozysten. Diese sind von Entzündungszellen und manchmal von bindegewebigen Lamellen umgeben und werden nur langsam resorbiert. Wenn mehrere Pseudozysten im feingeweblichen Bild vorkommen, bezeichnet man dies als sogenanntes "Schweizer - Käse - Muster". Im zweiten und dritten Stadium können auch Epitheloid- und Riesenzellen auftreten. Epitheloidzellen sind größer als Histiozyten und haben einen vergrößerten, schwächer gefärbten Kern. Die Riesenzellen sind weitere Abkömmlinge der Histiozyten mit zahlreichen Zellkernen und einer bedeutenden Größenzunahme. Sie entstehen unter den verschiedensten Bedingungen durch Zellverschmelzung und sind Ausdruck einer erhöhten Resorptionsleistung. Riesenzellen sind typisch für granulomatöse Entzündungen. Voraussetzungen für ihr Auftreten sind zum einen zellgebundene immunologische Prozesse vom verzögerten Typ und zum anderen für Histiozyten schwer verdauliches Material, im Falle der Pannikulitis Fettsubstanzen, die aus geschädigten Zellen ausgetreten sind.

1.2.4. Viertes Stadium

Zur vierten Phase der Pannikulitis kommt es bei einer weiteren Schädigung der Zellen, z.B. durch Hypoxie. Daraufhin bilden sich ausgedehnte Nekrosezonen, in denen feingeweblich amorphes eosinophiles Material zu sehen ist. Dieses besteht aus abgestorbenen Binde- und Fettgewebszellen und aus Kernstaub, der sich beim Zerfall von neutrophilen Granulozyten bildet. Mehrere Pseudozysten können zu sogenannten Ölzysten zusammenfließen. Die Gefäßschäden reichen im vierten Stadium bis zur Zerstörung der Gefäßwände größerer Gefäße, d.h. bis zur nekrotisierenden Vaskulitis. Dabei

sind natürlich Erythrozytenextravasate zu erwarten.

1.2.5. Regenerationsvorgang

Eine Heilung kann in jedem der drei Stadien beginnen und führt im ersten Stadium meist zur Restitutio ad integrum, während die anderen Stadien in der Regel mit einer bindegewebigen Narbe ausheilen. Die Regeneration erfolgt über ein faserbildendes Granulationsgewebe, das im geschädigten Bereich das Infiltrat oder die Nekrosezone durch Fibrosierungsvorgänge ersetzt. Dieser Ablauf wurde früher mit dem Begriff "Wucheratrophie" bezeichnet. Die starke Faserneubildung bei der Heilung aus dem dritten und vierten Stadium der Pannikulitis ist typisch für die chronisch - sklerosierende (fibrosierende) Entzündung. Die Fibrosierung kann so stark sein, daß keine Gliederung des Fetts in einzelne Lobuli mehr erkennbar ist und das gesamte Fett durch Bindegewebe ersetzt ist.

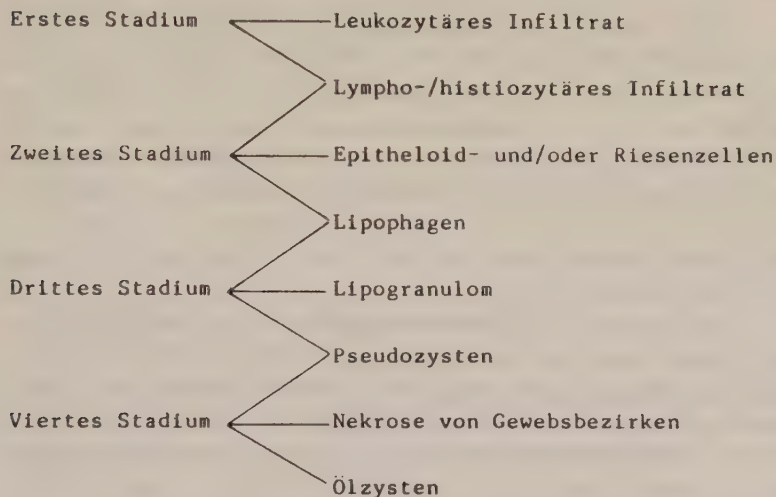
1.2.6. Mitbeteiligung der Kutis

Bei allen vier Stadien ist die über dem subkutanen Krankheitsherd liegende Kutis aufgrund der Hautgefäßarchitektur mit betroffen. Im ersten Stadium treten mehr leukozytär betonte perivaskuläre Infiltrate auf. Im zweiten bis vierten Stadium sind lympho-/histiozytär betonte, perivaskuläre Infiltrate die Regel. Eine Ulzeration tritt bei einer Pannikulitis im ersten und zweiten Stadium nicht auf. Im dritten Stadium, das mit der Ausbildung von Lipogranulomen und Pseudozysten einhergeht, kommen Geschwürsbildungen manchmal, im vierten Stadium fast immer vor.

1.2.7. Tabelle zu den einzelnen Entzündungsstadien

In einer Tabelle wird die zeitliche Reihenfolge des

Entzündungsgeschehens im Fettgewebe nochmals zusammengefaßt:



1.2.8. Zuordnung zu histomorphologischen Bildern

Die Stadieneinteilung ist für die histologische Klassifizierung der Pannikulitiden äußerst hilfreich. Man kann dem oben aufgestellten Reaktionsmuster der Subkutis histomorphologische Bilder zuordnen:

Die erste Phase kommt bei jeder Art von Pannikulitis vor. Das Ausmaß des neutrophilen Stadiums bestimmt die Stärke der darauffolgenden Entzündung. Die folgenden Phasen reichen im feingeweblichen Bild von einer leichten, septalen und paraseptalen Entzündung (zweites Stadium) bis hin zu einer ausgedehnten, lobären, nekrotisierenden Entzündung (viertes Stadium). Auch die immer vorhandenen Gefäßschäden haben Abstufungen vom lympho-/histiozytärem perivaskulärem Infiltrat ohne direkte Gefäßschädigung bis hin zur nekrotisierenden Vaskulitis.

2.0. Literaturübersicht

Die Unterschiede des klinischen Verlaufs, der Ätiologie, der Pathogenese und des histologischen Bildes der verschiedenen Pannikulitiden werden anhand der Literatur erarbeitet.

2.1. Erythema nodosum

2.1.1. Geschichte

Willan, ein britischer Dermatologe, beschrieb im Jahre 1808 als erster das Erythema nodosum als "rote Flecken, die sich am 7. bis 10. Tag in livide Flecken, wie bei Hämatomen verwandeln und ohne Ulzerationen verschwinden. Das Erythema nodosum befällt gewöhnlich die vorderen Partien der Beine" (zitiert nach 24). 1842 führte Rasmus Wilson eine klinische Beschreibung des Krankheitsbilds ein, und 1860 trennte Hebra das Erythema nodosum von der Erythema exsudativum multiforme - Gruppe und äußerte die Ansicht, daß es eine spezielle Krankheit sei (88). Synonyma für das Erythema nodosum sind die Ausdrücke Erythema contusiforme, Dermatitis contusiformis, Dermo - hypodermite nodulaire aigue oder Erythème noueux.

2.1.2. Klinischer Verlauf

Ein typisches Erythema nodosum tritt klinisch folgendermaßen in Erscheinung: Als Prodromalstadien kommen rheumatische Beschwerden, wie z.B. Gelenkschwellungen und/oder Gelenkschmerzen vor. Akut setzt dann nach etwa zwei Wochen bilateral ein Knotenausschlag ein, der oft mit Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl verbunden ist. Die roten erbs- bis walnußgroßen, unscharf begrenzten, kutan - subkutan palpierbaren entzündlichen Knoten von teigig - derber

Konsistenz sind bevorzugt an beiden Unterschenkelstreckseiten und an den Knie- und Fußgelenken lokalisiert. Seltener sieht man sie an den Oberschenkeln und an den Unter- und Oberarmen, jedoch ebenfalls mit Betonung der Streckseiten. Am Rumpf treten sie nur in Ausnahmefällen auf. Die hyperthermen Herde sind druckschmerzempfindlich. Im Verlauf der Krankheit können neue Herde entstehen beziehungsweise sich die bisher bestehenden vergrößern. Die typischen Farbveränderungen von lividot bis gelblich - grün, genauso wie beim Abbau von Hämatomen, führen zu dem kontusiformen Aspekt der Knoten. Eine Einschmelzung und damit verbunden eine eventuell darauffolgende Ulzeration tritt nie auf und eine Heilung erfolgt im allgemeinen nach vier bis sechs Wochen ohne Narbenbildung. Postinflammatorische Hyperpigmentierungen oder auch leichte Schuppung können für längere Zeit die Erkrankungsherde markieren. Das Krankheitsbild rezidiert des öfteren.

Nodöse Erytheme bezeichnet man Erythema-nodosum-artige Hautreaktionen auf dem Boden des gleichen Reaktionsmechanismus ("Id - Reaktion "). Sie unterscheiden sich vom klassischen Erythema nodosum durch den fehlenden kontusiformen Aspekt und durch die fehlende Prädilektion an den Unterschenkeln.

2.1.3. Histologischer Verlauf

Der histologische Verlauf eines Erythema nodosum als ein Vertreter der septalen Pannikulitiden ist ausführlich in den Kapiteln 1.2.1. bis 1.2.8. dargestellt.

Die feingeweblichen Veränderungen beginnen mit dem Befall der kleinen Gefäße an der Kutis-/Subkutisgrenze und führen zu einer Infiltration des Fettlobulus von der Peripherie her. Der Entzündungsvorgang führt nicht zum nekrotischen Untergang von Gewebe und heilt im allgemeinen mit einem geringen Restzustand in Form von bindegewebig verdick-

ten Septen aus. Als Infiltratzellen kommen hauptsächlich neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Histiozyten, sowie vereinzelt auch Riesen- und Schaumzellen vor.

2.1.4. Auslösefaktoren

Dem Erythema nodosum liegen sehr viele unterschiedliche Auslösefaktoren zugrunde. In Westeuropa und in den USA sind als häufigste Grundkrankheiten die Streptokokkeninfekte und die Sarkoidose zu nennen. Die tuberkulös bedingte Form, die bei Kindern und Erwachsenen ein diagnostisches Zeichen für eine Primärtuberkulose bei Änderung der Immunitätslage des Organismus sein kann, nimmt mit dem allgemeinen Rückgang der Tuberkulose weiter ab. Bei manchen Patienten kann man neben der angenommenen Hauptursache weitere Auslösefaktoren erheben. In diesem Falle wäre eine multifaktorielle Entstehungsweise zu diskutieren. In Abhängigkeit vom jeweiligen Krankengut und den durchgeführten Zusatzuntersuchungen bleiben etwa 20 bis 30% der Fälle ätiologisch ungeklärt. In der Literatur finden sich folgende Auslösefaktoren:

Infektiös	Bakterien	Streptokokken (auch Scharlach), Yersiniosen (<i>Yersinia enterocoli- tica</i> und - <i>pseudotuberculosis</i>), Tuberkulose, Lepra, Ornithosen, Psittakosen (<i>Chlamydia psittaki</i>), Lymphogranulomatosis inguinalis (<i>Chlamydia trachomatis</i>), Syphi- lis (besonders sekundäre Formen), Thyphus, Gonorrhoe, Fleckfieber.
	Viren	Hepatitis B, Mononukleose, Kat- zenkratzkrankheit, Masern, Influen- za, Viruspneumonien.
	Pilze	Blastomykose, Kokzidioidomykose, Histoplasmose, Trichophytie.

	Würmer	Helmithen.
	Parasiten	Toxoplasmose.
Iatrogen	Medikamente	Ovulationshemmer, Jod, Brom, Salycilate, Antipyrine, Phenacetin, Sulfonamide, Penicillin, Sulfathiazol.
	Zahnextraktionen	
Andere Ursachen		Sarkoidose, Schwangerschaft, selten auch nach Menstruation, Lupus erythematoses acutus, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Morbus Behcet, kutanes neoplastisches Syndrom (z.B. bei Morbus Hodgkin, Leukämien).

2.1.5. Literatur zum Erythema nodosum

Die Frage, welcher Pathomechanismus, damit zusammenhängend das histopathologische Bild und welche Ätiologie dem Erythema nodosum zugrunde liegen, beschäftigte schon viele Verfasser wissenschaftlicher Veröffentlichungen. Dem Textteil ist eine tabellarische Übersicht der bearbeiteten Literatur vorangestellt.

2.1.5.1. Tabellarische Übersicht

1942	Miescher	Krankheit sui generis mit dafür wichtigen Realisationsfaktoren; Postulat der Radiärknötchen als pathognomonisches Merkmal;
1947	Löfgren,	Ausdruck einer allergischen Gene-

	Wahlgren	se; keine histologischen Unterschiede trotz verschiedener Ätiologie;
1964	Bartak	Hyperergische Gefäßreaktion;
1966	Hellerström	Reaktion einer hoch allergisierten Haut auf hämatogen abgelagerte Antigene;
1968	Fine, Meltzer	Form einer allergischen, kutanen Vaskulitis mit sekundären Veränderungen am Fettgewebe; nodöse Vaskulitis als chronische Variante des Erythema nodosum;
1973	Röckl, Metz	Polyätiologische Hautreaktion; eher Krankheit sui generis;
1973	Krueger, Weston, Thorne, Mandel, Jakobs	Erhöhte Werte eines Makrophagen - Aggregationsfaktor als möglicher, weiterer Entstehungsmechanismus;
1973	Frank, Metz	Kein Anhalt für eine Ausdrucksform der Vasculitis allergica bzw. des Arthus - Phänomens;
1975	Epstein	Charakteristisches histologisches Bild; Arthus-reaktionsähnliche Entzündung, vermittelt durch einen mobilen, toxischen Komplex aus verstecktem Antigen in Verbindung mit einem Protein;

- | | | |
|------|-----------------------------|---|
| 1975 | Förström,
Winkelmann | Schwierige histologische Differentialdiagnose durch granulomatöse Formationen bei vielen Pannikulitiden; individuelle Reaktionsweise auf ein auslösendes Agens; |
| 1976 | Frank | Kein Immunkomplexnachweis in den Gefäßwänden; Nachweis von Streptokokkenantigen; immunologische Reaktion vom Spättyp; |
| 1976 | Schulz,
Whiting | Hyperergische Reaktion; gute Erfolge bei Behandlung mit Kaliumjodid; |
| 1977 | Zabel | Vaskulitische Veränderungen im Vordergrund des Gewebsbildes; |
| 1977 | Haustein,
Klug | Elektronenmikroskopische Untersuchungen; mehrere pathogenetische Mechanismen; am ehesten Kombination der allergischen Reaktionen vom Typ III und Typ IV; |
| 1978 | Hesse | Polyätiologisches Geschehen; hyperergische Vaskulitis; |
| 1979 | Röckl,
Metz,
Amschler | Keine Festlegung auf eine bestimmte Ätiopathogenese; |
| 1984 | Eng,
Aronson | Histologische Unterscheidung zwischen Erythema nodosum und nodöser Vaskulitis möglich; |

2.1.5.2. Textteil

MIESCHER (82) beschrieb 1942 das Erythema nodosum als eine im tiefen subkutanen Fettgewebe ablaufende Reaktion. Feingeweblich beobachtete er bei nodösen Cibazoloxanthemen und beim genuinen Erythema nodosum radiäre Formationen um ein unregelmäßiges spaltförmiges Lumen. Die Radiärknötchen bestehen aus kleinen polymorphen Histiozyten, zwischen denen mehr oder weniger zahlreich Leukozyten und Leukozytentrümmer liegen. Sie waren in allen seiner 26 Präparate vorhanden. Er verneint einen Zusammenhang zwischen lipophagen Granulomen und den Radiärknötchen (83) und nimmt an, daß das Erythema nodosum eine Krankheit sui generis mit dafür wichtigen Realisationsfaktoren, wie z.B. eine Tuberkulose oder eine Herpes simplex - Infektion sei. Die Radiärknötchen sieht er als pathognomonisches Merkmal für das Erythema nodosum an.

LÖFGREN und WAHLGREN (77) befaßten sich 1947 mit der Histopathologie des Erythema nodosum. Sie teilten ihre Patienten in Gruppen nach der Ätiologie ein und sahen bei Hautveränderungen gleichen Alters bei jeder Gruppe grundsätzlich ein vergleichbares histopathologisches Bild. Der regelmäßige zeitliche Verlauf bei an Erythema nodosum erkrankten Patienten fiel ihnen auf und sie faßten die histologischen Bilder als Ausdruck einer allergischen Genese auf. Mieschersche Radiärknötchen fanden sie nicht.

BARTAK (7) untersuchte 72 Patienten mit Erythema nodosum und fand in allen Fällen Gefäßveränderungen mit deutlicher Alteration der kleinen Gefäße und geringerer Schädigung der großen Gefäße. Damals, 1964, herrschten folgende zwei gegensätzliche Meinungen vor: Läuft das Erythema nodosum mit oder ohne Gefäßbeteiligung ab. Bartak sah kaum Nekrosen bei der histologischen Untersuchung (nur bei 4% seiner untersuchten Fälle). Die Gefäße in den kollagenen Septen und an der Grenze zwischen Kutis und Subkutis waren

besonders betroffen. Der Verfasser stellte außerdem eine Skala für die Schweregrade der Entzündung von feinen Permeabilitätsstörungen bis hin zu proliferativen, granulombildenden Prozessen auf. Das Erythema nodosum wird von ihm nicht als nosologische Einheit, sondern als hyperergische Gefäßreaktion angesehen, deren histologischer Typ vom immunologischen Zustand des Organismus abhängt. Er betont die Schwierigkeit der Abtrennung vom Erythema induratum und von der Vaskulitis vom Typ des Erythema exsudativum multiforme.

HELLERSTRÖM (54) sieht das Erythema nodosum als Reaktion einer hoch allergisierten Haut auf hämatogen abgelagerte Antigene, Mikrobide nach Bloch an. Er beobachtete stark positive Hautreaktionen bei Patienten, die mit Mikroben auf das jeweilige Antigen (z.B. Tuberkulin, Streptokokkenantigen (16) usw.) getestet wurden.

FINE und MELTZER (34) finden bei der histologischen Beurteilung von Pannikulitiden auffallende Gemeinsamkeiten und Überlappungen der einzelnen Krankheitsbilder. Sie sprechen von einer "Überklassifizierung" der entzündlichen, knotigen Unterschenkelläsionen. Nach Meinung der Autoren ist das Erythema nodosum eine Form einer allergischen, kutanen Vaskulitis mit sekundären reaktiven Veränderungen am Fettgewebe. Sie finden bei allen 19 von ihnen untersuchten Fällen eine Gefäßbeteiligung. Bei sieben Präparaten sehen sie eine fibrinoide Nekrose, die ihrer Meinung nach typisch für die allergische Vaskulitis ist. Sie teilen die Unterschenkelprozesse in eine akute Form mit einer Dauer meist um sechs Wochen und in eine chronisch rezidivierende Form, die sich über Jahre hinziehen kann, ein. In der Diskussion setzen sie Erythema nodosum und die nodöse Vaskulitis gleich und glauben, daß das Erythema nodosum migrans, die Vasculitis nodosa und das Erythema induratum vom nichttuberkulösen Typ offenbar nur chronische Varianten des Erythema nodosum seien.

RÖCKL und METZ (106) besprechen polyätiologische Hautreaktionen, unter anderem auch das Erythema nodosum. Die

Gefäßbeteiligung steht ihrer Meinung nach nicht im Vordergrund, sondern ist als eine entzündliche Begleitreaktion aufzufassen. Sie tendieren zum Miescherschen Konzept, das Erythema nodosum als Krankheit sui generis anzusehen.

FRANK und METZ (41) führten immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen beim Erythema nodosum und bei der Vasculitis allergica durch. Im Verlauf der Experimente konnten sie bei vier Patienten mit der Diagnose Erythema nodosum weder im Korium noch in der Subkutis eine Immunglobulinablagerung feststellen. Sie finden aufgrund ihrer Ergebnisse keinen Anhalt dafür, daß das Erythema nodosum eine Ausdrucksform der Vasculitis allergica beziehungsweise des Arthus - Phänomens darstellen könnte.

KRUEGER, WESTON, THORNE, MANDEL und JAKOBS (69) konnten in den Seren von Patienten mit exfoliativer Dermatitis, Erythema multiforme und Erythema nodosum ein Phänomen der Makrophagen - Aggregationsaktivität feststellen. Der Makropagen - Aggregationsfaktor (MAF) ist ein Mediator der zellulären Immunität, die mit der Allergie vom verzögerten Typ gekoppelt ist. Bei allen drei untersuchten Patienten mit Erythema nodosum konnte eine Aktivität des Makrophagen - Aggregationsfaktor in ihren Seren im Gegensatz zu einer gesunden Kontrollgruppe (acht Patienten) ohne Aktivität nachgewiesen werden. Eventuell gibt es Bedingungen, in denen der MAF im Überschuß vorhanden ist und eine Akkumulation von Zellinfiltrat in der Haut bewirkt. Die Verfasser sehen darin eine Möglichkeit des Entstehungsmechanismus von Läsionen wie Erythema nodosum. Daneben machten sie auch die Beobachtung, daß die systemische Gabe von Kortikosteroiden einen negativen Befund des MAF nach sich zieht.

EPSTEIN (31) befaßt sich 1975 in einem umfassenden Artikel mit dem Erythema nodosum: Er stimmt der Ansicht zu, daß ein charakteristisches histologisches Bild für die Erkrankung vorhanden ist. Man kann also das Erythema nodosum durch diese Untersuchung gewöhnlich von anderen Pannikuliti-

den trennen. Nichtsdestoweniger sind die Veränderungen unspezifisch und verdecken die eigentliche Ursache. Histologische Untersuchungen können Aufschluß über die Pathogenese, nicht jedoch über die Ätiologie geben. Bei den Laborparametern fiel ihm ein erhöhtes α -2- Globulin auf, das jeweils nach der Abheilung wieder auf normales Niveau zurückging und vielleicht den entzündlichen Prozeß anzeigt. WAHLGREN (130) beobachtete, daß ein Erythema nodosum bei tuberkulös infizierten Kindern nicht in Erscheinung trat, solange sich diese während einer Masernerkrankung anergisch auf Tuberkulin verhielten. Sobald sich jedoch die hyperergische Reaktionslage wieder einstellte, traten normalerweise Erythema nodosum - Eruptionen auf. LÖFGREN (76) glaubte, daß das Aufflackern einer zugrundeliegenden Krankheit ein Erythema nodosum auslösen würde. Epstein gibt als pathogenetischen Weg an, daß vielleicht sensibilisierte Lymphozyten ein Protein erzeugen, das daraufhin Monozyten anlockt. Dieses Protein verbindet sich mit einem versteckten Antigen zu einem kleinen, sehr mobilen, toxischen Komplex, der primär im Fettgewebe reagiert und eine Entzündung, vergleichbar mit einer Arthusreaktion, auslöst. Er stellt die Vermutung auf, daß bei Kälte der Komplex aktiviert wird und daß außerdem der langsame Blutfluß an den unteren Extremitäten den Proteinkomplex konzentriert.

FÖRSTRÖM und WINKELMANN (37) beobachteten granulomatöse Veränderungen sowohl bei der nodösen Vaskulitis als auch beim Erythema nodosum, was die histologische Unterscheidung der Krankheitsbilder schwieriger macht. Sie fanden jedoch keine "Verkäsung" (Fettnekrose) beim Erythema nodosum. Chronische Fettentzündungen können zu Granulomformationen sowohl beim Erythema nodosum, als auch bei der Vasculitis nodosa und beim Pfeifer - Weber - Christian - Syndrom führen. Die Autoren sind der Meinung, daß jeder bekannte Auslösefaktor des Erythema nodosum zu diesen Granulomen führen kann. Die Reaktionsweise basiert auf der individuel-

len Reaktion auf das auslösende Agens.

In einem weiteren Artikel befassen sich WINKELMANN und FÖRSTRÖM (134) mit den vielfältigen histologischen Bildern, die beim Erythema nodosum auftreten können. Sie korrelieren mit den verschiedenen klinischen Ausprägungen, wie z.B. mit der akuten, der knotigen, der chronisch knotigen oder der wandernden Läsion. Weiterhin ist eine zeitliche Reihenfolge der Hautveränderungen zu erkennen und als Ätiologie des Erythema nodosum vermuten sie einen verzögerten hyperergischen Mechanismus auf viele Arten von Antigenen. Sie erwähnen das Fehlen eines spezifischen histologischen Bildes des zweiten Stadiums des Morbus Pfeiffer - Weber - Christian. Das Bild der Lipozytenproliferation (Lipophagengranulome) kommt auch beim Erythema nodosum vor.

FRANK (42) untersuchte das Erythema nodosum mit immunhistologischen Methoden. Er konnte bei seinen Präparaten keine Immunkomplexablagerungen in den Gefäßwänden beziehungsweise im perivaskulären Gewebe nachweisen. Bei drei von 27 Fällen gelang ihm der Nachweis von Streptokokkenantigen. Er nimmt an, daß es sich dabei nicht um vitale Bakterien handelt. Dieser Befund von Streptokokkenantigen in Erythema nodosum - Läsionen in Verbindung mit den typischen histologischen Bildern erhärtet die Aussage, daß es sich beim Erythema nodosum um eine immunologische Reaktion vom Spättyp handeln könnte. Spätreaktionen bei Hauttestungen mit Streptokokkenantigen treten häufig auf und gehen oft mit einer Verschlimmerung der nodösen Hauterscheinungen einher.

SCHULZ und WHITING (119) behandelten Patienten, die an Erythema nodosum oder nodöser Vaskulitis litten, mit Kaliumjodid. Der Wirkungsmechanismus des Kaliumjodids kann möglicherweise damit erklärt werden, daß es sich in Granulomen anreichert und danach Heparin aus den Mastzellen freisetzt. Das freie Heparin unterdrückt hyperergische Reaktionen. Das Erythema nodosum und die Vasculitis nodosa werden mit diesem pathogenetischen Reaktionsweg in Verbindung ge-

bracht. 40 ihrer 45 Patienten sprachen auf eine Kaliumjodidbehandlung an.

ZABEL (137) analysierte anhand von 19 eigenen Patienten und anhand der Literatur die Pathohistologie des Erythema nodosum. Die vaskulitischen Veränderungen, auch arterieller Gefäße, vor allem in der Subkutis stehen ihrer Meinung nach im Vordergrund des feingeweblichen Bildes der Erkrankung.

HAUSTEIN und KLUG (52) führten elektronenmikroskopische Untersuchungen an Hautbiopsien von Patienten in einem akuten Stadium von Erythema nodosum durch. In allen Fällen fanden sie Gefäßveränderungen. Vakuolige Degeneration und Abschlüfferung des Endothels, Organellenreichtum und basale Einlagerungen elektronendichter Substanz, zerfallende Thrombozyten im Gefäßlumen, entzündliche, öfter lympho-/histiozytäre als leukozytäre Infiltrate in der Gefäßwand und deren Umgebung deuten darauf hin, daß wahrscheinlich mehrere pathogenetische Mechanismen beteiligt sind. In Zusammenhang mit den leukozytenhaltigen Infiltraten kann wohl angenommen werden, daß analog der Vasculitis allergica RUITER allergische Pathomechanismen vom Typ III nach Coombs und Gell wirksam sind. Leukozytoklasie konnte elektronenmikroskopisch selten, Immunkomplexe konnten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Immunfluoreszenzmikroskopisch gibt es keine übereinstimmenden Ergebnisse in der Literatur (32,44,92,106,121), sodaß manche Autoren dazu neigen, die positiven Befunde bei einer immunfluoreszenztechnischen Untersuchung der nodösen Vaskulitis und die negativen Ergebnisse dem Erythema nodosum zuzuordnen. Des weiteren deuten aber die ausgedehnten lympho-/histiozytären Infiltrate in der Frühphase auf eine allergische Reaktion vom Typ IV hin. Wahrscheinlich überwiegt diese gegenüber dem Typ III. Beide Reaktionswege laufen möglicherweise auch simultan ab. Die strenge Trennung der einzelnen Typen allergischer Reaktionen scheint nach der Meinung von HAUSTEIN und KLUG wohl mehr didaktischen Charak-

ter zu besitzen. Inwieweit auch noch Schwartzman - ähnliche Mechanismen beim Erythema nodosum ablaufen, bleibt ungeklärt. Die dargestellten Befunde lassen den Schluß zu, daß die Gefäße des subkutanen Plexus initial mit beteiligt sind. Die Verfasser sind der Meinung, daß die Vielzahl der bisher voneinander getrennten Krankheitsbilder wohl eher quantitativen Differenzen und Momentzuständen innerhalb dynamischer Reaktionsabläufe entsprechen als gesonderten Entitäten.

HESSE (56) befaßte sich mit der Ätiopathogenese des Erythema nodosum. Die Betrachtungen der vielfachen Zusammenhänge von Erythema nodosum mit anderen Erkrankungen legt den Schluß nahe, daß es sich dabei um ein polyätiologisches Geschehen handelt. Die histologischen Befunde sind für eine ätiologische Abgrenzung nicht geeignet, sprechen aber für eine hyperergische Vaskulitis. Hesse zieht den Schluß, daß das Erythema nodosum kein idiopathischer Vorgang ist und zunächst keine Rückschlüsse auf eine spezielle Ätiologie zuläßt. Das Erythema nodosum stellt eher ein kutan - vaskuläres Phänomen beim Eintritt der hyperallergischen Reaktionslage des Organismus infolge eines mikrobiellen Infekts dar.

RÖCKL, METZ und AMSCHLER (108) beschäftigten sich mit der Ätiologie des Erythema nodosum und fanden bei drei von 36 Fällen Ablagerungen von Immunkomplexen beziehungsweise Komplement an den Gefäßen der Korium - Subkutisgrenze. Die Autoren verneinen im Hinblick auf die Ätiopathogenese des Erythema nodosum die Auffassung, daß dieses eine Krankheit sui generis mit Realisationsfaktoren sei. Ebenfalls lehnen sie die Auffassung ab, die das Erythema nodosum als eine allergische Reaktion vom Typ III und/oder vom Typ IV nach Coombs und Gell ansieht.

ENG und ARONSON (30) gehen in ihrer Veröffentlichung über die Dermatopathologie der Pannikulitiden auch auf das Erythema nodosum ein. Sie listen die vielfältigen Auslösefaktoren des Krankheitsbildes auf und erwähnen unter anderem

kontrazeptive Medikamentenkombinationen. Bei der Besprechung histologischer Befunde sind sie der Ansicht, daß sowohl das Erythema nodosum als auch die nodöse Vaskulitis mit den feingeweblichen Bildern einer akuten oder granulomatösen Pannikulitis vorkommen können. Man kann die Krankheitsbilder deshalb nicht mittels histologischer Methoden unterscheiden. Die Autorinnen sind auch der Meinung, daß die subakute Pannikulitis nodosa migrans und das Erythema nodosum migrans Varianten des Erythema nodosum darstellen.

2.1.6. Erythema nodosum migrans

2.1.6.1. Tabellarische Übersicht

1954	Bäverstedt	Keine histologischen Unterschiede zum Erythema nodosum; zentrifugale Ausbreitung typisch;
1956	Vilanova, Pino! Aguade	Krankheitsdauer länger als beim Erythema nodosum; Histologie ähnlich dem Erythema nodosum;

2.1.6.2. Textteil

BÄVERSTEDT (6) beschrieb 1954 das Erythema nodosum migrans als subakut - subchronische Fälle des Krankheitsbildes, bei denen gewöhnlich die zentrifugale Ausbreitung ein typisches, aber nicht immer vorhandenes Kennzeichen ist. Verglichen mit dem typischen Erythema nodosum sind die Knoten länger vorhanden, von weniger weicher Konsistenz und öfters asymmetrisch, manchmal sogar einseitig lokalisiert. Die Histologie unterscheidet sich nicht von der des typischen Erythema nodosum.

VILANOVA und PINOL AGUADE (128) beschrieben 1956 ein Krankheitsbild unter dem Namen subakute Pannikulitis nodosa

migrans (Hypodermite nodulaire subaigue migratrice) als abgegrenztes Syndrom, das ebenfalls durch tiefe noduläre Läsionen an den distalen Bezirken der Beine charakterisiert ist. Die Veränderungen können sich durch Konfluenz oder peripheres Wachstum zu Platten mit einem Durchmesser von bis zu 20 cm ausdehnen. Die Krankheitsdauer beträgt über acht Wochen bis hin zu Jahren und ist somit auf jeden Fall länger als beim typischen, akuten Erythema nodosum. Die Autoren fanden bei der histologischen Untersuchung eine allgemeine "Kapillaritis" am Beginn des Krankheitsbildes und sprachen verschiedenen Kollagenveränderungen charakteristische Bedeutung zu. Weiterhin sahen sie ein Infiltrat, das hauptsächlich aus Fibroblasten, Histiozyten und Monozyten bestand. Dieses ähnelt dem Gewebsbild beim akuten Erythema nodosum in der Nähe der interlobären Septen.

2.2. Nodöse Vaskulitis

2.2.1. Geschichte

Schon 1898 fiel AUDRY (4) eine nicht - tuberkulöse Pathogenese beim Krankheitsbild des Erythema induratum auf. Gleichgelagerte Fälle beschrieben 1899 GALLOWAY (43) und 1901 WHITFIELD (133).

Diese Beobachtungen wurden 1945 von MONTGOMERY, O'LEARY und BARKER (87) mit dem Begriff "Nodular Vasculitis" belegt. Sie beschrieben das Krankheitsbild als schmerzhafte, knotige Läsionen, die hauptsächlich an den Waden von Frauen im Alter von 30 bis 40 Jahren entstehen. Die Hautveränderungen treten seltener bei Männern und jüngeren Frauen auf und heilen gewöhnlich bei Bettruhe und Hochlagerung der Beine ab. Ulzerationen kommen nicht oft vor, Rezidive jedoch fast immer. Bei der Anamnese fällt manchmal eine früher durchgemachte oder seit längerem bestehende Phlebitis auf. Die Hautveränderungen haben diesselbe Verteilung wie beim Erythema induratum, sind aber normalerweise von kürzerer Krankheitsdauer.

2.2.2. Klinischer Verlauf

Klinisch ist die folgende Symptomatik für die nodöse Vaskulitis nach RÖCKL (105) typisch: Akut bis subakut - rezidivierende, fakultativ ulzerierende, knotige, strangförmige oder plattenartige Infiltrationen von derber Konsistenz mit vorzugsweisem Sitz im Bereich der Unterschenkel bei einem dazu besonders disponierten Personenkreis (Frauen im mittleren Lebensalter, seltener Männer).

2.2.3. Histologischer Verlauf

Der histopathologische Verlauf einer lobären Pannit-

kulitis, wie der nodösen Vaskulitis, ist in den Kapiteln 1.2.1. bis 1.2.8. genau beschrieben.

Der Entzündungsvorgang beginnt an den Gefäßen, wobei in diesem Fall auch größere Gefäße betroffen sein können. In vielen Fällen ist der pathogene Reiz so groß, daß es zur nekrotischen Einschmelzung von einzelnen Fettlobuli und damit verbunden zur Ulzeration kommen kann. Die nodöse Vaskulitis heilt nach dem meist langwierigen Krankheitsprozeß mit einer starken fibrotischen Umwandlung des betroffenen Fettgewebsbezirkes aus. Neben neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Histiozyten kommen auch Riesenzellen, Lipophagen und Nekrosezonen vor. Die vaskulitischen Veränderungen sind stark ausgeprägt.

2.2.4. Literatur zur nodösen Vaskulitis

2.2.4.1. Tabellarische Übersicht

1898	Audry	Nicht - tuberkulöse Pathogenese beim
1899	Galloway	Erythema induratum möglich;
1901	Whitfield	
1945	Montgomery, O'Leary, Barker	Klinische Beschreibung des Krankheitsbildes; knotige, chronische Hautveränderungen ohne tuberkulöse Pathogenese;
1964	Spier, Röckl	Histologisch gleiches Infiltrationszellbild und gleiche Gefäßetage bei verschiedenen Exzisionen; reaktionspathologisch orientiertes Krankheitsbild;
1965	Lapiere et al.	Hyperergische Vaskulitis; 35% tuberkulöse Ätiologie, 45% streptokokken-

bedingt, 20% unklare Ätiologie;

1965	Schneider, Undeutsch	Hyperergie ausgelöst durch Medikamente oder Herdsensibilisierung;
1966	Kresbach	Polyätiologisches Krankheitsbild, am wahrscheinlichsten bakteriell-allergische Reaktionsmechanismen beteiligt;
1966	Undeutsch	Keine Krankheitsentität; klinisch-anatomischer Rahmenbegriff;
1966	Stringa, Bianchi, Zingale	Folge eines immunologischen Mechanismus;
1967	Parish, Rhodes	Folge einer Immunkomplexablagerung in der Wand peripherer Gefäße; Komplexe aus Antikörpern des Patienten und aus fremdem Antigen;
1971	Cream, Bryceson, Ryder	Fehlen von Immunglobulinen oder Komplement in den Hautbiopsien kein Beweis für das Fehlen einer Arthus-Reaktion;
1971	Cunliffe, Menon	Geringere fibrinolytische Aktivität als pathogenetischer Faktor;
1971	Cunliffe, Dodman, Holmes, Forster	Verminderte lokale fibrinolytische Aktivität auch in Gefäßen neben den von den pathologischen Reaktionen betroffenen Gewebsbezirken;

1972	Pevny, Metz	Meist allergische Reaktion auf Bakterien, daneben auch auf Medikamente; meist Mischung aus Arthus-Phänomen und Spättypreaktion;
1973	Röckl, Metz	Allergischer Reaktionsmechanismus;
1973	Pavlik, Kellner, Till	Parallelen bei der Gegenüberstellung von Entzündungsstadien und gebräuchlichen Diagnosen;
1973	Dodman, Cunliffe, Roberts	Geringere fibrinolytische Aktivität in der unteren Extremität als weiterer pathogenetischer Faktor;
1974	Röckl, Metz, Frank	Begriff der Vasculitis allergica profunda; allergisch bedingte Gefäßschädigung mit großer Ähnlichkeit zum Arthus - Phänomen;
1975	Braverman, Yen	Individuelle Reaktion des Organismus bei einem zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismus;
1977	Niemi, Förström, Hannuksela, Mustakallio, Salo	Arthus - Reaktion als Pathomechanismus;
1977	Schneider	Immunologische Reaktion an den Gefäßen; keine Krankheitsentität;
1983	Metz	Erythema nodosum als septale Reak-

tion ohne Vaskulitis, Vasculitis nodosa als Oberbegriff für Krankheiten mit primärem Gefäßschaden;

- | | | |
|------|-----------------|---|
| 1984 | Mitchinson | Immunreaktion vom Typ III; Typ IV - Reaktion eventuell auch mit beteiligt; |
| 1984 | Eng,
Aronson | Keine histologischen Unterscheidungsmerkmale zwischen Erythema induratum und Vasculitis nodosa; |

2.2.4.2. Textteil

MONTGOMERY, O'LEARY und BARKER (87) beschrieben die Vasculitis nodosa als relativ chronische, persistierende oder rezidivierende knotige Hautveränderungen ohne dem Nachweis einer tuberkulösen Pathogenese. Histopathologisch fanden sie eine Vaskulitis mit verschiedenen Abstufungen des Obliterationsgrades an Arterien und Venen. Weiterhin sahen sie Fettnekrosen und Fibrosierungen des subkutanen Gewebes. Sie weisen auf viele Gemeinsamkeiten von Erythema induratum BAZIN, der Vasculitis nodosa und auch anderer knotiger Veränderungen am Unterschenkel, wie z.B. dem chronischen Erythema nodosum, den Pernionen und der Stauungsinduration mit Ulzeration hin. Die Autoren sind nichtsdestoweniger der Meinung, daß man die einzelnen Krankheitsbilder durch histologische Untersuchungen und klinische Beobachtungen (z.B. Zeitdauer der Hautläsionen) trennen kann. Die Ursache des Krankheitsbildes Vasculitis nodosa kannten sie nicht.

SPIER und RÖCKL (122) gehen 1964 in einer Veröffentlichung, die auch bei der Erörterung des Krankheitsbild Erythema induratum BAZIN zitiert wird, unter anderem auf tiefe allergische Vaskulitiden, die unter dem Oberbegriff Vasculi-

tis nodosa zusammengefaßt sind, ein. Bei Mehrfachexzisionen von Läsionen eines Schubs, aber auch bei Läsionen verschiedener Schübe fanden sie oft eine feingewebliche Isomorphie, d.h. ein gleiches Infiltrationszellbild. Weiterhin sind die Rezidivläsionen erneut in der selben Gefäßetage lokalisiert. Diese recht eindeutige Kombination von Isomorphie und Isotopie dürfte ihrer Meinung nach die beste Richtschnur für die nosologische Einteilung sein. Die histologische Frühuntersuchung sollte ein obligater Bestandteil bei der Diagnosefindung sein. Bestimmte Eigenschaften des hämatogen gestreuten antigenen Agens dürften wohl weniger die Ursache für die Isotopie und Isomorphie sein. Vielmehr machen sie dafür individuell variable, das ganze Integument betreffende besondere Eigenschaften der Struktur und Hämodynamik der einzelnen Gefäßetagen verantwortlich. Die Autoren sehen große terminologische Schwierigkeiten, wenn ätiologische Momente bei reaktionspathologisch orientierten Krankheitsbildern in den Vordergrund treten. Dies ist z.B. beim Nachweis einer tuberkulösen Genese bei knotigen Unterschenkelentzündungen der Fall.

LAPIERE et al. (71) finden im histologischen Bild hyperergischer nodulärer Vaskulitiden am Unterschenkel immer eine Vaskulitis der Arteriolen und Venen der Kutis, die von einer mehr oder weniger massiven Nekrosezone in wechselnden Rückbildungsstadien je nach Alter der Läsion umgeben ist. Sie nahmen in 35% der Fälle eine tuberkulöse Ätiologie an (stark positive Reaktion auf Tuberkulin in der Verdünnung 1:100000 und gleichzeitig negativ oder leicht positive Reaktion auf die stark verdünnte Emulsion eines Vakzinestammes von Streptokokken und auf Milch). In 45% der Fälle war eine Streptokokkeninfektion nachweisbar (stark positive Reaktion auf die verdünnte Streptokokkenemulsion und negative oder schwach positive Reaktion auf Tuberkulin und auf Milch). 20% ihrer Fälle waren pathogenetisch unbestimmbar. Die Elektrophorese zeigte bei ihren Patienten allgemein eine Vermehrung

der Gamma - Globuline.

Nach SCHNEIDER und UNDEUTSCH (116) beruht die klinische Differentialdiagnose der Nodularvaskulitis gegenüber dem Erythema induratum BAZIN auf der höheren Schmerzhaftigkeit, der insgesamt kürzeren Dauer der Krankheitsschübe und schließlich auf der geringen Neigung zur Ulzeration. Histologisch finden sie eine Vaskulitis mit verschiedenen Ausprägungen der Gefäßwandverdickung, der Obliteration von Venen und Arterien sowie eine Fibrosierung beziehungsweise einen Ersatz des subkutanen Fettgewebes. Ihrer Meinung nach muß hierfür in vielen Fällen eine Hyperergie des Organismus auf Drogen, im Sinne eines zunehmenden Medikamentengebrauchs (Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel) oder auf eine Herdsensibilisierung verantwortlich gemacht werden. Die tiefen Vaskulitiden stellen im Gegensatz zur Vasculitis allergica superficialis RUITER klinisch und histologisch ein monomorphes Bild dar.

KRESBACH (68) betont die Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung von knotigen Veränderungen am Unterschenkel sowohl vom klinischen Verlauf als auch von der Histologie her. Die ätiopathogenetische Situation ist bei den tiefen Vaskulitiden wenig übersichtlich. Klinisch offenkundige Zusammenhänge zwischen einem konkreten Ereignis und dem Auftreten von subkutanen Knoten konnten nur selten aufgedeckt werden. Bei diesen Fällen handelte es sich meist um Fokalinfekte, während Medikamente bei der Krankheitsentstehung so gut wie keine Rolle spielen. Das Krankheitsbild ist nach Kresbachs Meinung polyätiologisch mit einer vermutlich einheitlichen Pathogenese erklärbar. Hierauf bezogen ist die Annahme von bakteriell - allergischen Reaktionsmechanismen, besonders oft durch Streptokokkeninfektionen ausgelöst, am wahrscheinlichsten. Kresbach ist sich sicher, daß es, wenn auch selten, ein Erythema induratum BAZIN (im Sinne eines Tuberkulids) gibt.

UNDEUTSCH (125) verteidigt den Begriff Vasculitis

nodosa, den andere als allzu summarische Zusammenfassung von ätiologisch und pathogenetisch Uneinheitlichem kritisieren. Die nodöse Vaskulitis sollte seiner Meinung nach nicht als Krankheitsentität, sondern als anatomisch - klinischer Rahmenbegriff für weitere analysierende Untersuchungen betrachtet werden.

STRINGA, BIANCHI und ZINGALE (124) untersuchten acht Patienten mit der Diagnose einer nodösen Vaskulitis mit Hilfe von Immunfluoreszenztechniken. Sie fanden 7S - Gammaglobulin und β -1c Globulin (Komplementfaktor) an Stellen von kleinen und mittleren Gefäßen mit fibrinoider Nekrose sowie im perivaskulären, geschädigten Gewebe. Bei der Testung normaler Haut waren keine Immunglobulinniederschläge zu sehen. 19S - Gammaglobuline (größeres Gewicht als der 7S - Komplex) konnten in den entzündlichen Läsionen ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Sie nehmen an, daß die nodöse Vaskulitis eine Folge eines immunologischen Mechanismus ist oder zumindest eng damit verbunden auftritt.

PARISH und RHODES (93) fanden bakterielles Antigen und aggregierte Gammaglobuline in den erkrankten Hautstellen bei nodöser Vaskulitis. Intravenöse Injektionen von proteinhaltigen Antigenen lösten bei ihren Versuchstieren eine vaskulitische Reaktion aus. Eine lokale Vaskulitis entsteht auch durch Injektion löslicher Antigen - Antikörper - Komplexe bei Antigenüberschuß in die Haut (17). Sie untersuchten Hautbiopsien von neun Patienten mittels Fluoreszenztechniken auf menschliche Globuline sowie Streptokokken- und Tuberkuloseantigene. Bei einem Patienten, dessen Hautveränderungen einer Halsentzündung folgten, wiesen sie Antigen von Streptokokken der Gruppe A nach. Tuberkuloseantigen wurde in Läsionen von zwei Patienten mit Halslymphknotentuberkulose gefunden. Globuline sahen sie bei vier der neun untersuchten Biopsien, jedoch reagierte ihr Antihumanglobulin mit IgM - Globulinen nur schwach. Antikörper gegen bakterielle Polysaccharide - die hier untersuchten Antigene

waren Polysaccharide - gehören jedoch zur IgM - Klasse. Die Vorstellung, daß die Ursache der Vasculitis nodosa in den Antigen - Antikörper - Komplexen zu sehen ist, wird durch die Beobachtung unterstützt, daß Komplexe, die aus Antikörpern eines Patienten und Streptokokkenantigen bestehen, experimentell eine Vaskulitis in der Haut von Pavianen hervorrufen. Die Komplexe wurden in vitro auch von Zellkulturen, die aus menschlichen Gefäßendothelien bestanden, aufgenommen. Komplexe aus Kaninchenantikörpern und einem Antigen, die in die Haut von Meerschweinchen injiziert wurden, bewirkten über einen weiten Bereich der Antikörperkonzentration Hautveränderungen der gleichen Größe. Je verdünnter der Antikörper (Antigenüberschuß) angeboten wurde, umso leichter fiel die neutrophile Antwort aus und umso größer war die Ähnlichkeit mit Reaktionsbildern der nodösen Vaskulitis. PARISH und RHODES kommen zu dem Schluß, daß Fälle der Vasculitis nodosa und klinisch ähnlicher Krankheitsbilder (darunter zählen sie die Polyarteriitis nodosa, das Erythema nodosum, das Erythema multiforme und andere Pannikulitiden) die Folge der Ablagerung von Komplexen in der Wand von peripheren Gefäßen sein können. Die Komplexe bestehen aus Antikörpern des Patienten und aus fremdem Antigen. Das Antigen ist häufig nach einer bakteriellen Infektion vorhanden. Desweiteren betonen sie die Bedeutung des Rheumafaktors und eines Immunkonglutinins als indirekte Kennzeichen für das Vorhandensein von Antigen - Antikörper - Komplexen beim Auftreten von Vasculitis - nodosa - artigen Hautveränderungen. Diese Faktoren können zur Diagnostik verwendet werden.

CREAM, BRYCESON und RYDER (18) beschäftigten sich mit dem Abbau von Immunglobulinen und Komplementfaktoren bei der Arthus - Reaktion. Sie untersuchten die Phänomene mit Immunfluoreszenztechniken bei Meerschweinchen. Eine regelmäßige zeitliche Reihenfolge des Reaktionsablaufes war nachweisbar. Sie diskutieren eine mögliche Übertragung ihrer Ergebnisse auf den menschlichen Organismus. Zum Nachweis von

Immunkomplexen in menschlichen Hautveränderungen ist es notwendig, die Läsion nach dem Sichtbarwerden auf der Haut innerhalb weniger Stunden zu biopsieren. Ein positiver oder negativer Befund bei der Fluoreszenzmethode ist streng an das Alter der Hautveränderung gekoppelt. Wenn keine Immunglobuline oder Komplementfaktoren gefunden werden, so ist dies nicht unbedingt mit einem negativen Befund gleichzusetzen, solange man nicht weiß, ob es sich wirklich um sehr früh entnommene Hauterscheinungen gehandelt hat.

CUNLIFFE und MENON (22) diskutieren als weiteren wichtigen pathogenetischen Faktor bei Hautvaskulitiden eine verringerte fibrinolytische Aktivität im Blut. Dies soll die Entstehung der vaskulitischen Läsionen beschleunigen oder das Andauern derselben verlängern. Eine lokale Abschwächung der fibrinolytischen Aktivität hat möglicherweise denselben Effekt. Ob diese lokale Abnormalität von primärer oder sekundärer ätiologischer Bedeutung ist, ist nicht geklärt. CUNLIFFE und MENON stellen die Behauptung auf, daß als Ergebnis des Gefäßschadens einige mit der Fibrinolyse verbundene Enzyme in den Thrombus und/oder in das geschädigte Gewebe eingebaut, beziehungsweise an die Gefäße gebunden werden. Somit kann die Abnahme der fibrinolytischen Aktivität im Blut als sekundäres Phänomen betrachtet werden. Ein anderer möglicher Erklärungsweg ist derjenige, daß eine Hemmung der fibrinolytischen Enzyme als direkte Folge der Thrombose oder des Gefäßschadens auftritt.

In einem weiteren Artikel befaßt sich CUNLIFFE (21) zusammen mit DODMAN, HOLMES und FORSTER mit der lokalen fibrinolytischen Aktivität bei Patienten mit vaskulitischen Veränderungen an der Haut. Gleichzeitig mit der Ablagerung von Antigen - Antikörper - Komplexen in Gefäßen, besonders in kutanen Venen treten Änderungen in der Hämodynamik der Mikrozirkulation und manchmal auch Thrombosierungen auf. Die Fibrinolyseaktivität ist hierbei im Vergleich zur Aktivität in normaler Haut deutlich vermindert. Bei dieser Untersu-

chung wurde speziell darauf geachtet, daß dieselbe Anzahl von Gefäßen in den histologischen Präparateausschnitten von jeweils gesunden und pathologisch veränderten Hautbiopsien zu sehen waren. Ob der Rückgang der fibrinolytischen Aktivität durch den Verlust von Plasminogen - Aktivatoren oder im Anstieg von Fibrinolysehemmern begründet liegt, kann nicht beantwortet werden. Weiterhin konnten die Autoren feststellen, daß auch das Blut von Gefäßen in gesunden Hautbezirken, die den vaskulitischen Prozessen benachbart sind, eine stark verminderte fibrinolytische Aktivität aufweist.

PEVNY und METZ (98) veröffentlichen 1972 eine Arbeit über den positiven Intrakutantest, Fern- und Aufflammphänomen mit Streptokokkenantigen bei Vasculitis allergica. Unter dieses Krankheitsbild werden auch tiefer gelegene Vaskulitiden subsummiert. In der überwiegenden Anzahl der Fälle geht die Erkrankung auf eine bakterielle Streuung bei bakterieller Allergie zurück. Als Beweise hierfür gelten folgende Kriterien: Der Nachweis von Mikroben im Herd, die stark positive Reaktion bei der Intrakutantestung mit dem bakteriellen Antigen, die positive Exposition (Rezidive nach Fokusstreuung) und die positive Elimination (Abheilung nach Fokussanierung). In letzter Zeit werden vermehrt auch Arzneimittelallergien dafür verantwortlich gemacht, die Erkrankung auszulösen. In der Diskussion am Schluß ihrer Arbeit gehen die Autoren speziell auf die Frage ein, ob sich hinter der Erkrankung als Pathomechanismus ein Arthus-Phänomen oder eine Spätreaktion verbirgt. Mit dem Arthus-Phänomen kann man im histologischen Bild ein leukozytäres, leukozytoklastisches Infiltrat, dagegen mit der Spätreaktion ein mehr lympho-, histiozytäres Infiltrat in Verbindung bringen. Die Vaskulitiden sind oft gekennzeichnet durch wechselweise leukozytär - leukozytoklastische und lympho - monozytäre Reaktionen, wobei es sich lediglich um den Ausdruck verschiedener Intensitätsgrade handeln dürfte. Demnach besteht nur ein quantitativer und kein qualitativer Unterschied. Bei

schweren Verlaufsformen überwiegen die leukozytären, bei leichten Formen die lymphozytären Reaktionen. Bakteriell allergische Reaktionen treten im allgemeinen als Spätreaktionen in Erscheinung. Als deren klassisches Kennzeichen gilt die lymphozytäre Reaktion. Für die Annahme einer Arthus - Reaktion sprechen unter anderem auch die Befunde von PARISH und RHODES (93), die die Ablagerung von Immunkomplexen in Gefäßwänden nachweisen konnten. PEVNY und METZ sind der Ansicht, daß möglicherweise beide immunologischen Mechanismen an den vaskulitischen Erkrankungen beteiligt sind. SCHEIFFARTH (113) vertritt die Meinung, daß man die Vasculitis allergica in der oberflächlichen Form ausnahmslos der Reaktion vom anaphylaktischen beziehungsweise Arthus - Typ und die tiefen Formen vornehmlich den Spättypreaktionen zuordnen könnte.

RÖCKL und METZ (106) sind hinsichtlich der Ätiopathogenese der nodösen Vaskulitis der Meinung, daß mit einiger Sicherheit - wie auch bei der oberflächlich lokalisierten Vaskulitis - den tiefen Gefäßentzündungen ein allergischer Reaktionsmechanismus zugrunde liegt. Sie betonen diesen Sachverhalt, auch wenn im Einzelfall der Nachweis der antigen wirksamen Noxe oft nicht möglich ist. In einem Teil der Fälle konnten jedoch immunologische Phänomene, die in Zusammenhang mit chronisch bakteriellen Herdinfectionen (z.B. chronische Tonsillitiden, Prostataabszesse, Bronchiektasen usw.), mit Medikamenten (z.B. Serum, Sulfonamide, andere Antibiotika, Thiouracil, Phenylbutazon usw.) und seltener mit Nahrungs- und Genußmitteln auftraten, festgestellt und teilweise auch experimentell bestätigt werden. Die häufige bakterien- und infektallergisch bedingte Vaskulitis darf jedoch nur dann postuliert werden, wenn bei entsprechender Anamnese durch eine Intrakutantestung mit herdidentischen Bakterienallergenen nicht nur eine positive Test-, sondern auch eine Fern- und Aufflammreaktion ausgelöst werden kann (98). Weiterhin sollte eine Aheilung nach

Fokusausschaltung erfolgen. Außerdem erwähnen RÖCKL und METZ, daß eine Beteiligung anderer allergischer Reaktionsmechanismen an den Gefäßen, die durch zytotoxische und zelluläre Antikörper hervorgerufen werden, nicht ausgeschlossen werden können. Diese immunologischen Phänomene können ebenfalls durch eine Vielzahl von Antigenen ausgelöst werden.

PAVLIK, KELLNER und TILL (95) verfaßten 1973 einen Übersichtsartikel über reaktiv - nodöse Unterschenkelprozesse. Der Terminus "Vasculitis nodosa" ist ihrer Meinung nach nur als Oberbegriff zu verstehen. Trotz uneinheitlicher Auffassung bei der Klassifizierung und bei der Beurteilung der Gefäß- und der Gewebskomponente lassen sich drei gemeinsame Merkmale dieser Erkrankungen (Erythema nodosum chronicum, Periarteriitis nodosa cutanea benigna, Erythema induratum BAZIN) herausgreifen: Erstens ist eine Prädisposition am Unterschenkel vorhanden, zweitens ist die Reaktionsebene das Mesoderm und drittens ist das pathologische Substrat die Entzündung. Obligat ist die Beteiligung von Gefäßen und dem benachbarten Gewebe. Die Verfasser stellen aufschlußreiche Parallelen bei der Gegenüberstellung von einzelnen Entzündungsstadien mit geläufigen Diagnosen fest. Der Verlauf der Hautveränderungen folgt einem kontinuierlichen Weg vom Beginn der serösen Entzündung mit Wandveränderungen der Kapillaren über die systematische Ausbildung von perivaskulären Infiltraten bis hin zur Nekrose von Gewebsbezirken und deren granulomatöser Organisation.

1973 veröffentlichten DODMAN, CUNLIFFE und ROBERTS (25) einen weiteren Artikel über die fibrinolytische Gewebsaktivität bei Patienten mit kutaner Vaskulitis. Ihnen fiel eine herabgesetzte Aktivität der Fibrinolyse in den Beinvenen und im venösen Blut der Beine verglichen mit dem der Arme auf. Dies war nicht auf die geringere Anzahl oder den unterschiedlichen Durchmesser der untersuchten Blutgefäße zurückzuführen. Diese Beobachtung könnte ein Hinweis darauf sein, daß diese abgeschwächte fibrinolytische Aktivität im

Bein möglicherweise ein weiterer pathogenetischer Faktor ist, der vaskulitische Hautveränderungen am Unterschenkel eher als an anderen Körperregionen entstehen läßt.

RÖCKL, METZ und FRANK (107) postulieren den Begriff Vasculitis allergica profunda und weisen aufgrund immunfluoreszenzmikroskopischer Befunde auf die Beziehungen zur Vasculitis allergica superficialis hin. Die oberflächlichen Gefäßnetze sind bei der Vasculitis allergica profunda nicht mit in den Entzündungsprozess einbezogen. Eine bevorzugte etagenmäßige Lokalisation der Gefäßveränderungen in der Subkutis kann jedoch erkannt werden. Diagnostische Schwierigkeiten bereiten allerdings die relativ früh einsetzende Pannikulitis im benachbarten Gewebe und im weiteren Verlauf die reparativen granulomatösen Veränderungen unter Einschluß der großen Gefäße, vor allem der Venen. Dies führt zu einer Überlagerung der sich primär an den Arteriolen abspielenden Entzündung. Dabei entstehen Reaktionsbilder, die in der Literatur als Vasculitis nodularis oder als Erythema induratum BAZIN bezeichnet werden. Hinsichtlich der Ätiopathogenese ist nach der Meinung der Autoren eine allergisch bedingte Gefäßschädigung wahrscheinlich. Mit immunfluoreszenzmikroskopischen Methoden wurden Ablagerungen von IgG - und IgM - Globulinen, sowie von Komplement Beta-1C/1A in den Wandstrukturen von teils septennah, teils intralobär gelegenen Gefäßen nachgewiesen. Speziell der zusätzliche Nachweis von Komplementfraktionen im Bereich der Läsionen zeigt, daß eine biologisch wirksame Immunkomplexbildung abgelaufen ist, die eine große Ähnlichkeit mit dem Arthus - Phänomen aufweist. Das Arthus - Phänomen wird durch einen Immunkomplex hervorgerufen, der aus einem zirkulierenden Antikörper und aus einem gewebsgebundenen Antigen aufgebaut ist. Dieser Komplex führt dann am Ort der Ablagerung (Basalmembran kleinerer Gefäße) sekundär zu einer Gefäßwandschädigung.

BRAVERMAN und YEN (13) untersuchten die leukozytoklastische, die kleinen Gefäße betreffende Vaskulitis als

die Form der Gefäßentzündung, die am häufigsten beim Menschen vorkommt. Sie verwendeten dazu elektronenmikroskopische Befunde und Immunfluoreszenzmethoden. Sie weisen auf die Schwierigkeit hin, daß man nicht immer Immunglobuline und Komplement in den Hautveränderungen nachweisen konnte. Schon COCHRANE, WEIGLE und DIXON (138) fanden bei einem Tierversuch, daß Immunglobuline und Komplement nach der intradermalen Injektion von Antigen - Antikörper - Komplexen innerhalb von 24 bis 48 Stunden nicht mehr nachweisbar waren. Eine Studie von frühen spontanen vaskulitischen Veränderungen mit dem Elektronenmikroskop könnte mit zur Klärung, ob die Vaskulitis an kleinen Gefäßen eine Immunkomplexerkrankung ist, beitragen. Die Komplexe sind dabei als elektronendichte amorphe Massen zu erkennen und haben ein charakteristisches Aussehen. Da den Autoren frühe Hautläsionen nicht zur Verfügung standen, brachten sie Histamin intradermal in die nicht befallene Haut des Unterarms von Patienten mit einer gerade bestehenden Vaskulitis eingebracht, um die lokale Gefäßpermeabilität zu vergrößern und somit zirkulierende Immunkomplexe an diese Stelle durch die höhere Konzentration zur Ablagerung zu bringen. BRAVERMAN und YEN konnten Immunkomplexe in weniger als 24 Stunden alten Läsionen und in der mit Histamin gereizten Haut feststellen. Den Nachweis von Immunkomplexen ohne begleitende neutrophile Granulozyten oder Fibrin kann man als Beweis dafür werten, daß die Immunkomplexe eine primäre Rolle bei der darauffolgenden Gewebsschädigung spielen und daß sie nicht sekundär nach einer eingetretenen Alteration abgelagert wurden. Es ist möglich, daß ein gewisser Schwellenwert an Immunkomplexen in der Gefäßwand überschritten werden muß, bevor eine komplement- und neutrophilenvermittelte Gewebsveränderung entsteht. Allgemein bemerken die Autoren, daß man die Vaskulitiden nicht so sehr als eigene Krankheitsbilder, sondern eher als einen übergeordneten pathogenetischen Mechanismus bei einer jeweils individuellen Reaktionsweise

ansehen sollte.

NIEMI, FÖRSTRÖM, HANNUKSELA, MUSTAKALLIO und SALO (90) untersuchten 1977 82 Patienten, die an einer knotigen Pannikulitis der Beine litten, anhand der jeweils vorhandenen klinischen, histologischen und immunhistologischen Befunde. In ihrer Studie ordnen sie dem Fehlen von Immunglobulinen im Bereich der Gefäße die septalen Pannikulitisformen, wie z.B. das Erythema nodosum zu. Bei lobär angeordneten Pannikulitiden, die sie in solche vom Typ des Erythema induratum und in solche eines unklassifizierten Typs einteilen, fanden sie bei 54% der von ihnen behandelten Patienten (19 von 36) Immunglobuline in den Gefäßwänden. Als wahrscheinlichen Pathomechanismus der knotigen Unterschenkelveränderungen sehen sie für die lobär angeordneten Entzündungen aufgrund der nekrotisierenden Vaskulitis und der Nachweisbarkeit von Immunglobulinen in den Gefäßwänden des unteren Koriums und der Subkutis eine Arthus - Reaktion an. Die Nachweisbarkeit von Fibrin in den Gefäßwänden spiegelt ihrer Meinung nach die abgeschwächte fibrinolytische Aktivität wider und ist als ein Anzeichen für die chronische Natur des Prozesses anzusehen. Nach Meinung der Autoren ist eine umfassende Klassifikation der lobären Pannikulitiden zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt.

SCHNEIDER (115) erläutert die Fragestellung, ob die Vaskulitis als eine Krankheit oder nur als eine Reaktionsform anzusehen ist. Bei der Vaskulitis handelt es sich um Veränderungen an den Arteriolen, den kleinen Arterien und den Venen mit einer eigenen muskulären Media, jedoch ohne Vasa vasorum. Hieraus ergibt sich, daß die befallenen Gefäße der Gegenstand der Entzündung, also das Opfer des pathologischen Vorganges sein müssen. Da ohne Vasa vasorum die Ernährung des Gefäßes vom Blutstrom aus erfolgt, führt eine Fehlleistung der Endothelschranke zu gewebefremden Einlagerungen in die intimale Grundsubstanz, wie dies für Immunkomplexe erwiesen ist. Pathogenetisch findet sich bei der Vas-

kulitis die Arthusreaktion (Typ III - Reaktion) als Erscheinungsform der Immunkomplexerkrankung. Als Auslöser kommen - unabhängig von der primär reagierenden Gefäßetage - humoral herangeführte und vorwiegend intravasal komplettierte Antigene in Frage. Trifft ein lösliches Antigen mit freien, präzipitierenden Antikörpern - meist IgG, seltener IgM - zusammen, so entstehen unlösliche Komplexe und darauf folgt perivaskulär, mural oder bereits im Gefäßlumen die Anbindung von Komplement. Damit wird die unspezifische Reaktionskette der Leukozytoklasie eingeleitet und dabei freiwerdende lysosomale und hydrolytische Enzyme können elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden. Die Begleiterscheinungen wie Gefäßwandnekrose, Ruptur der Basalmembran, Eiweißaustritt in das Gewebe und Blutungen werden durch die hydrolytischen Enzyme bewirkt. Die geringere Leukozytoklasie und die ebenfalls weniger deutlich ausgeprägte fibrinoide Verquellung der Gefäße bei der tiefen Form der Vaskulitis erklärt sich SCHNEIDER dadurch, daß die räumlich relativ großen Immunkomplexe nur schwerlich durch die dicken Gefäßwände in den extravasalen Raum gelangen und daher auch weniger sekundäre immunologische, unspezifische Reaktionen in die Wege leiten können. Bezüglich der mikrobiellen Pathogenese sieht er das Erythema induratum als tuberkulosebakterien - allergische Nodularvaskulitis an. Die anderen nodösen Vaskulitiden können durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst werden, z.B. durch Medikamente, durch bakterielle Infektionen, durch endogene Faktoren (Diabetes, Hypertonie), oder auch durch exogene Ursachen (Rauchen, perkutane Einwirkung von antigen wirksamen Substanzen). In der Zusammenfassung bekräftigt der Autor seine Ansicht, daß die Vaskulitis als Krankheitsentität, ja sogar als eine Krankheitsgruppe mit verwandten klinischen Bildern nicht existiert. Der Ausdruck Vaskulitis steht im allgemeinen für Immunvorgänge an den Gefäßen, die im histologischen und im immunfluoreszenztechnischen Bild charakteristische Merkmale aufweisen. Der Begriff sollte

deshalb nur für diese Reaktionsvorgänge verwendet werden. Diese typischen Gefäßreaktionen begleiten eine ganze Reihe unterschiedlicher Erkrankungen von Immun- und Autoimmuncharakter.

METZ (81) veröffentlichte eine Arbeit mit dem Thema Vaskulitis und Pannikulitis und betont, daß es bis heute keine allgemein-verbindliche, klinisches Bild, Ätiopathogenese und Histopathologie gleichermaßen berücksichtigende Klassifikation dieser Krankheitszustände gibt. Bei der Besprechung der Histopathologie bemerkt der Autor, daß die an sich monotone und stereotype Reaktionsweise der Subkutis schwierig zu interpretieren ist, da die einzelnen Reaktionsstadien nicht nur nacheinander, sondern auch nebeneinander auftreten und sich auch wechselseitig beeinflussen können. In Bezug auf die Darstellung einzelner Krankheitsbilder erwähnt METZ, daß die früher häufig dem PFEIFER- WEBER-CHRISTIAN-Syndrom subsummierte subkutane Fettgewebse Nekrose bei Pankreatitis oder Pankreaskarzinomen heute als eigene Krankheitsentität aufgefaßt wird. Der Autor sieht das Erythema nodosum als ein Paradebeispiel einer septalen Entzündung ohne primäre Vaskulitis an. Hiervon trennt er jene entzündlichen Prozesse ab, die infolge eines primären Gefäßschadens auftreten und die unter dem Oberbegriff Vasculitis nodosa zusammengefaßt werden können. In diese Gruppe ordnet er die Vasculitis allergica profunda, die Thrombophlebitis migrans (saltans), die Periarteriitis nodosa cutanea, die segmental - hyalinisierende Vaskulitis und andere Angiopathien ein.

MITCHINSON (85) befaßt sich 1984 mit vaskulitischen Syndromen. Die Mehrheit derselben ist an eine bestimmte Form der Immunreaktion gebunden. Bei der Typ III - Reaktion ist es augenscheinlich, daß die Makrophagen und vielleicht sogar die Neutrophilen eine bedeutende Rolle bei der Steuerung der Immunreaktion spielen. Der Ablagerungsvorgang der Komplexe ist ein zweiter entscheidender Aspekt. Faktoren, die eine

Zuordnung der vaskulitischen Hautveränderungen zu gewissen Orten bedingen, sind Störungen der Hämodynamik (z.B. an Gefäßaufzweigungen), erhöhter Blutdruck (wichtig auch für die Bevorzugung der unteren Körperpartien) und ein lokaler Spasmus. Auch eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität, wie z.B. durch Kälte oder durch Druck scheint dafür mit verantwortlich zu sein, daß sich die Komplexe an einigen Stellen bevorzugt niederschlagen und dort eine Vaskulitis auslösen. Das Auftreten einer vorwiegend lymphozytären Reaktion führt zur Annahme, daß auch zellgebundene Reaktionen (Typ IV - Reaktionen) an der Pathogenese der Vaskulitis beteiligt sind, was aber noch nicht bewiesen ist.

ENG und ARONSON (30) gehen in ihrem Artikel über die Dermatopathologie der Pannikulitis unter anderem auch auf den Unterschied zwischen dem Erythema induratum und der nodösen Vaskulitis ein. Allgemein betonen sie, daß es nicht möglich ist, allein mit Hilfe der Histopathologie eine genaue Diagnose bei vielen Formen der Pannikulitis zu stellen. Zur Zeit gibt es noch keine allgemein anerkannte Klassifikation der Pannikulitiden. Eine lobäre Pannikulitis, bei der hauptsächlich ein lymphohistiozytäres Infiltrat und die nekrotischen Fettlobuli zu sehen sind, kommt unter anderem beim Erythema induratum, bei der künstlich ausgelösten Pannikulitis, bei der zytophagischen Pannikulitis und bei der Pannikulitisform vor, die in Zusammenhang mit einem Alpha 1 - Antitrypsinmangel entsteht. Speziell auf die nodöse Vaskulitis eingehend, definieren sie den Terminus als Pannikulitis in der Form eines Erythema induratum ohne tuberkulösen Ursprung. Im histologischen Bild konnten sie eine Vaskulitis mit unterschiedlichen Verdickungen und obliterativen Veränderungen der Venen und der Arterien erkennen. Außerdem sind Fibrosierungen, Fremdkörperriesenzellen und Fettgewebsatrophien ohne tuberkulöse Formationen vorhanden. Diese Veränderungen bei der Vasculitis nodosa sind ihrer Meinung nach die gleichen wie beim Erythema induratum.

2.3. Erythema induratum BAZIN

Als nächstes wird das Krankheitsbild Erythema induratum BAZIN besprochen das von manchen Dermatologen sogar als Tuberculosis cutis indurativa bezeichnet wird. Die Existenz dieses Krankheitsbildes wird von manchen Wissenschaftlern bezweifelt.

2.3.1. Tabellarische Übersicht der Literatur

1861	Bazin	Beschreibung des Krankheitsbildes ohne Ulzerationen und ohne Einprenzung der Ätiologie auf die Tuberkulose; keine histologische Beschreibung;
1886	Hardy	Einbeziehung der Ulzerationen in das Krankheitsbild;
1893	Hutchinson	
1905	Hirsch	Zusammenhang mit der Tuberkulose, wahrscheinlich bazillärer Prozeß, unterschiedliche histologische Befunde;
1908	Shidachi	Etwa 55% der Erkrankten mit Ulzerationen; mikroskopisch kein Nachweis von Tuberkuloseerregern; jedoch 6 positive Tierversuche; kein typisches histologisches Bild; Vorhandensein auch einer nichttuberkulösen Form des Erythema induratum;
1960	Spier, Röckl	Oligobakterielle hämatogene Streuung von Tuberkuloseerregern bei Hautgewebshyperergie; histologischer Nach-

weis nur in frühesten Krankheitsstadien möglich;

- | | | |
|------|------------------|--|
| 1963 | Eberhartinger | Gemeinsame klinische Symptomatik und gleiche dispositionelle Faktoren bei nodöser Vaskulitis und bei Erythema induratum; nur kleiner Anteil der an Erythema induratum Erkrankten mit einer tuberkulösen Ätiologie; histologische Unterscheidung nur in frühest entnommenen Läsionen möglich; Kriterien für eine tuberkulöse Ätiologie: Hinweise aus der Anamnese und aus klinischen Befunden, hoher Tuberkulintiter, Gewebsbild nur bei frühzeitiger Exzision; |
| 1964 | Jung | Echte Hauttuberkulose wegen des Nachweises von Tuberkuloseerregern; |
| 1965 | Feiwei,
Munro | Tuberkulöse Ätiologie sicher bei hoher Tuberkulinsensitivität und bei typischer Anamnese; |
| 1968 | Röckl | Zweifel an der Existenz des Erythema induratum; keine typischen histologischen Befunde; Sensitivität auf Tuberkulin unsicher; |
| 1981 | Korting | Zwitterstellung zwischen klassischem Tuberkulid und hämatogener Hauttuberkulose; |
| 1981 | Kalkoff | Persistierende und stoffwechselinaktive Erreger an bestimmten Körper- |

stellen; Rezidivierung unter bestimmten Bedingungen;

2.3.2. Erstbeschreibungen

BAZIN (9) beschrieb im Jahre 1861 als erster dieses Krankheitsbild. Die Übersetzung ins Deutsche (zitiert nach 105) lautet:

"Das Erythema induratum, seiner Natur nach scrofulös, ist nicht selten; es ist durch rote Plaques charakterisiert, die verhärtet sind, in denen ein Fingerdruck sofort die Röte verschwinden läßt, die jedoch in wenigen Augenblicken wieder auftritt. Man fühlt in der Haut und unter der Haut eine Verhärtung, die sich mehr oder weniger tief in das subkutane Zellgewebe erstreckt. Die mehr oder weniger dunkle, oft genug violettfarbene im Zentrum betontere Rötung geht mit unscharfer Begrenzung in normale Hautfarbe über. Die Herde jucken nicht; der Fingerdruck ist hier kaum schmerzbar. diese Hauterscheinungen beobachtet man gewöhnlich an den Beinen, vielleicht häufiger bei jungen Frauen als Männern. Ich habe sie oft an den Beinen junger Wäscherinnen beobachtet und bei jungen Mädchen, die alle Eigenschaften des frischen Aussehens und einer "scrofulösen" Körperfülle boten. Der Prädilektionsort ist die äußere und untere Partie des Beines. Der Sitz ist auch manchmal über der Ferse entlang der Achillessehne. Schließlich kann man das Erythema induratum auch im Gesicht sehen und ich habe es in dieser Region alternierend mit der scrofulösen Ophthalmie gesehen."

In einer weiteren Veröffentlichung im Jahre 1862 betont BAZIN (10, zitiert nach 57) die Abgrenzung des Krankheitsbildes gegenüber dem Erythema nodosum.

Bei diesen beiden Erstbeschreibungen fehlt eine histologische Klassifizierung. Ebenso fällt auf, daß BAZIN keine vermehrte Neigung zu Ulzerationen bei dem Krankheitsbild Erythema induratum betont. Der Ausdruck "scröfulös" bedeu-

tete damals keineswegs tuberkulös im Sinne einer durch Tuberkulosebakterien hervorgerufenen Infektionskrankheit, sondern bezeichnete vielmehr einen bestimmten Konstitutionstyp. Dieser sollte unter anderem "...einen plumpen Bau, feiste Glieder mit reichlichem Panniculus adiposus, aber ohne derbe Muskulatur..." aufweisen (27). Die Verformung der Unterschenkel durch Supramalleolarpolster ("Säulenbein" (86)) oder der Symptomenkomplex "Rotdickschenkel" (64) bezeichnen ebenfalls diesen Habitus. Auffallend ist, daß es nach der Erstbeschreibung jahrzehntelang auch in der französischen Literatur ziemlich ruhig um diese Krankheit wurde. In den bekannten Lehrbüchern der damaligen Zeit (HEBRA, KAPOSI, NEUMANN) findet man keine namentliche Erwähnung dieser Erkrankung (57).

AUDRY (4, zitiert nach 57) veröffentlichte 1898 als erster eine histologische Beschreibung des Erythema induratum: Im Unterhautfettgewebe sah er ein Odem und ein ganz feinkörniges Exsudat, das er mit Bindegewebsfärbungen sichtbar machen konnte. Am Rande desselben fand er große ovale oder runde Zellen mit hellem homogenem, wenig gefärbtem Protoplasma und ganz kleinem exzentrischen gefärbtem Kerne. Im Zentrum des Exsudates waren die Zellen einzeln liegend, am Rande erschienen sie wie verwachsen. AUDRY hält sie für große einkernige Leukozyten, umgewandelt ähnlich wie bei der Aktinomykose. Das Bindegewebe in der Umgebung zeigte keinerlei Reaktionserscheinungen. In der Nachbarschaft sind einzelne nicht gerade dichte Infiltrate von Plasma- und Lymphzellen, jedoch keine Mastzellen zu sehen. Weiter in der Tiefe sah AUDRY zahlreiche runde Höhlen und ein schwammartiges Aussehen. In den Maschen befand sich seiner Meinung nach jene ölige Flüssigkeit, die er makroskopisch wahrgenommen hatte und die offenbar von einer Fettumwandlung her stammte. Die Alveolenwände bestanden z.T. aus retikulärem kernhaltigen Bindegewebe, teils aus körniger, opaker Substanz mit geringen Spuren von Zellen. Die Untersuchung auf

Tuberkelbazillen fiel vollkommen negativ aus, ebenso das Impfresultat.

2.3.3. Literatur zum Erythema induratum BAZIN

HIRSCH (57) veröffentlichte 1905 einen umfassenden Artikel über den damaligen Wissensstand zum Thema Erythema induratum BAZIN. Man zweifelte die Erkrankung als selbstständiges Krankheitsbild an und fragte sich, ob es nicht als eine Abart des Erythema nodosum anzusehen sei. Andererseits teilte man das Erythema induratum in Unterabteilungen auf, z.B. je nach vorhandener oder fehlender Ulzeration. Über die Ätiologie der Erkrankung beziehungsweise die Art der Beziehung zur Tuberkulose hat sich keine Auffassung eine allgemeine Anerkennung verschaffen können, wenn auch von der größeren Mehrzahl der Autoren ein Zusammenhang mit der Tuberkulose angenommen wird. Tuberkuloseerreger wurden bisher bei keinem Erythema induratum gefunden. Man fragte sich weiterhin, ob die Erkrankung zu den Hauttuberkulosen oder zu den "Tuberkuliden" gerechnet werden sollte. Der letztere Begriff stammt von DARIER (23). Er schlug ihn für eine Anzahl von Hauterkrankungen vor, die einerseits eine Beziehung zur Tuberkulose haben und bei denen andererseits in der größten Mehrzahl der Fälle Tuberkelbazillen nicht gefunden werden können. WHITFIELD (133) glaubt, daß es zwei Formen der BAZINSchen Affektionen gibt. Erste Form: indolent, besonders bei jungen Mädchen in manchen Fällen sicher durch lebende Tuberkulosebazillen erzeugt. Zweite Form: fast nur bei Frauen im mittleren Alter, gewöhnlich solche mit irgend einer Herzschwäche und keiner Beziehung zur Tuberkulose. In Bezug auf die veröffentlichten histologischen Befunde stellt HIRSCH ebenfalls große Unterschiede in der Literatur fest. Typisch sind seiner Meinung nach ein in der unteren Kutis und Subkutis befindliches, teils diffuses, teils herdförmiges Infiltrat, das in einigen Fällen eine an Tuberku-

lose erinnernde, in anderen Fällen eine wirklich tuberkulöse Beschaffenheit aufweist, während in weiteren Fällen jeder Anhaltspunkt dafür fehlt. Auch die Gefäßveränderungen sind nicht konstant ausgeprägt. Zur Erklärung der Entstehung der Tuberkulide werden verschiedene Hypothesen diskutiert, z.B. die Verschleppung nur weniger, gering virulenter Bazillen, die bald zugrunde gehen oder die Entstehung der Erkrankung nur durch Toxine von Tuberkuloseerregern bedingt. Aber alle diese Erklärungen sind nur Notbehelfe. Hirsch erwähnt weiterhin, daß KLINGMULLER (65) nachweisen konnte, daß auch abgetötete Tuberkelbazillen oder deren Detritus tuberkulös imponierende Gewebsveränderungen erzeugen können. Dies wäre eine Möglichkeit der Genese der Tuberkulide. HIRSCH ist der Meinung, daß es sich beim Erythema induratum um einen tuberkulösen und zwar um einen bazillären Prozeß handeln dürfte, wenn auch bisher Bakterien noch nicht gefunden wurden.

SCHIDACHI (114) befaßte sich 1908 mit dem Erythema induratum BAZIN. In seinen zusammengestellten Fällen (136 aus der Literatur und 16 Patienten aus dem eigenen Krankengut) stellt er als typisch für das Krankheitsbild den bevorzugten Befall der unteren Extremitäten, das beidseitige Auftreten der Knoten (sehr selten nur halbseitige Lokalisation), das Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei den Erkrankten und die Eigentümlichkeit des Rezidivierens der einzelnen Schübe in bestimmten Jahreszeiten (Frühjahr und Herbst) heraus. BAZIN sprach in seiner Erstbeschreibung noch nicht von einer Erweichung oder Ulzeration der Herde. HARDY (51) und besonders HUTCHINSON (58) bezogen die Geschwürsbildung mit in das Krankheitsbild des Erythema induratum ein. Bei der Durchsicht der aus der Literatur zusammengestellten Fälle sind Ulzerationen beziehungsweise ausgesprochene Narbenbildungen in 63 Fällen angegeben, beides fehlt in 47 Fällen. SCHIDACHI schreibt, daß es vom klinisch diagnostischen Standpunkt aus am einfachsten wäre, wenn man die Ulzeration als ausschlaggebend ansehen könnte. Es gibt je-

doch viele Fälle, in denen sich die Knoten ohne Geschwürsbildung zurückbildeten. Weiterhin befaßt er sich mit der Beziehung des Erythema induratum zur Tuberkulose. Mikroskopisch wurde Mykobakterium tuberculosis bei keinem wirklich typischen Erythema induratum nachgewiesen, jedoch sind in der Literatur drei positive Tierinokulationsversuche aus Effloreszenzen von Erythema induratum beschrieben. Auch bei drei seiner Patienten, die an ulzerierenden Hautveränderungen litten, ergab sich ein positives Tierversuchsergebnis. In dem Kapitel "Histologische Bemerkungen" führt er an, daß es in der Literatur über die Histologie des Erythema induratum noch keine einheitlichen Auffassung gibt. Er stellt die Behauptung auf, daß die histologische Struktur nicht ausreicht, um etwa die mit Tuberkulose in kausalem Zusammenhang stehenden Fälle des Erythema induratum von den anderen zu unterscheiden, bei denen ein solcher Zusammenhang nicht vorhanden zu sein scheint. Im feingeweblichen Bild sind Knötchen mit Epitheloid- und Riesenzellen und zentraler Nekrose, eine Wucheratrophie des Fettgewebes, sowie manchmal nekrotische Gewebsbezirke und entzündliche Gefäßveränderungen zu sehen. SCHIDACHI geht davon aus, daß es eine tuberkulöse Form und eine nicht-tuberkulöse Form des Erythema induratum gibt. Er betont weiterhin, daß keine sicheren klinischen oder histologischen Unterscheidungsmerkmale vorhanden sind.

EBERHARTINGER (27) befaßt sich 1963 mit dem Erythema induratum BAZIN und stellt bei seinem heterologen Krankengut folgende Gemeinsamkeiten fest: eine gut zu charakterisierende klinische Symptomatik, nämlich die der subakuten, rezidivierenden, fakultativ ulzerierenden, tief liegenden Unterschenkelknoten und das Auftreten dieser Knoten bei, ebenfalls gut abgegrenzten dispositionellen Faktoren. Bei der Bearbeitung dieses Krankheitsbildes muß man sich von der Auffassung freimachen, daß die Bezeichnung "Erythema induratum" a priori eine tuberkulöse Genese mit einschließt. Sei-

ner Meinung nach wäre die Bezeichnung *Tuberculosis cutis indurativa*, wie sie LEWANDOVSKY (75) und KYRLE (70) empfohlen haben, dann am zweckmäßigsten, wenn einwandfreie Beweise für eine tuberkulöse Ätiologie vorliegen (d.h. Nachweis des Tuberkelbakteriums). Liegen jedoch nur Hinweise für eine tuberkulöse Genese vor, z.B. spezifische primäre Gewebsveränderungen im Verein mit einer spezifischen Anamnese und hoher Tuberkulin - Hautempfindlichkeit, so wäre das Krankheitsbild als "Erythema induratum vom Typ der Tuberculosis indurativa" zu bezeichnen. Weiterhin schlägt EBERHARTINGER die Bezeichnung "Erythema induratum vom Typ der Periarteriitis nodosa" für die Fälle vor, deren Histologie dem Bild der Periarteriitis nodosa entspricht. Daneben kommen je nach Ätiologie z.B. ein "streptogenes" oder ein "mykotisches Erythema induratum" vor. Das klinische Bild, der Verlauf und die Rezidivneigung ist bei allen Untergruppen der Erkrankungen der Erythema induratum - Gruppe im wesentlichen gleich. Die Histologie zeigt in frühen Stadien der Knotenentwicklung differente Bilder. EBERHARTINGER weist auch auf die problematische Stellung der Vasculitis nodularis hin. Gewiß bestehen enge Beziehungen und eventuell Übergänge zum Erythema nodosum. Da er den Begriff der Erythema induratum - Gruppe vor allem nach dem klinischen Bild und Verlauf ausrichtete, fallen sicher einige Vasculitis nodularis - Fälle in seine Gruppe mit den Erythema induratum - Erkrankungen. Bei der Besprechung der möglichen ätiologischen Faktoren kann man zwei Gruppen, nämlich eine mikrobielle und eine im klinischen Sinne "allergische" unterscheiden. Die "direkte" mikrobielle Genese der knotigen Unterschenkeldermatosen wird im Hinblick auf die Gesamtheit der Erkrankungen wohl selten nachzuweisen sein. Bei einer größeren Anzahl der Fälle liegen auf Grund der Anamnese, der Zeitgestalt und dem morphologischen Bild genügend Hinweise für das Vorliegen von Gefäßprozessen, vornehmlich mikrobiell - allergischer Natur vor. Diese Hypothese wird zudem durch die in praktisch allen

Fällen erfolgreiche Kortikoidtherapie unterstützt. EBERHARTINGER befaßt sich in dem Artikel weiterhin speziell mit der Beziehung der Erkrankungen der Erythema induratum - Gruppe zur Tuberkulose. Pathogenetisch werden die Tuberkulide weniger als Ausdruck einer allergisch - hyperergischen Reaktion, als vielmehr als eine Manifestation einer Streutuberkulose angesehen, die von der Mikrobenanzahl, der Virulenz und dem örtlichem Gewebswiderstand abhängt. Nach dieser Definition muß irgendwo ein streuender Herd bei hyperergischer Reaktionslage des Organismus nachweisbar sein. Demnach müßte also bei Trägern eines Tuberkulids eine aktive Tuberkulose häufig nachzuweisen sein. Der Autor zeigt jedoch die Diskrepanz zwischen der Abnahme der Zahl der an einer aktiven Tuberkulose Erkrankten um 43% (2,22 - 0,88 %) in den Jahren 1946 bis 1960 und dem Konstantbleiben der Anzahl der an Erythema induratum - Erkrankten im selben Zeitraum auf. Die Überlegung, daß die wahrscheinliche Koinzidenz einer aktiven Tuberkulose und Erkrankungen der Erythema induratum - Gruppe zur Zeit der Jahrhundertwende (1871 90,9 Tuberkulose-todesfälle auf 10000 Einwohner in Wien, 1960 2,8 Tuberkulose-todesfälle auf 10000 Einwohner) oder auch später wesentlich größer war als heute, ist wohl nicht von der Hand zu weisen. Heutzutage fordert die alleinige tuberkulöse Genese dieser Erkrankung zweifellos eine Revision. In einer Zusammenfassung führt EBERHARTINGER zu dem Problem folgendes aus: Sicher ist ein Teil (vielleicht nur ein kleiner) der Erkrankungen tuberkulös bedingt. Die Häufigkeit ist offensichtlich von der allgemeinen Tuberkulosefrequenz abhängig und demnach zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Orten different. Sowohl dem Gewebsbild (allerdings nur im Frühstadium) als auch der Hauttestung mit Tuberkulin kommt eine gewisse differentialdiagnostische Bedeutung zu. Beweisend allerdings ist nur eine positive Gewebeskultur (in seinem Krankengut niemals der Fall). Viel häufiger erscheinen dem Autor mikrobiell - allergische Prozesse (auch durch Medikamente, Nah-

rungsmittel oder autoimmunisatorisch hervorgerufene Vorgänge) von ursächlicher Bedeutung für das Krankheitsbild zu sein, wobei es schwer abzuklären ist, ob die bakterielle Infektion selbst oder unter deren Einfluß entstandene Auto- bzw. Komplexantigene zur Wirkung kommen.

SPIER und RÖCKL (122) gehen in einer Veröffentlichung über die Differentialdiagnose und Therapie entzündlicher knotiger Dermatosen, insbesondere der unteren Extremitäten ebenfalls auf das Problem der Beziehung zwischen Erythema induratum und der Tuberkulose ein. Tuberkulide werden definiert als oligobakterielle, hämatogene Streuungen bei Hautgewebs - "Hyperergie", bevorzugt aus extrapulmonalen Tuberkuloseherden. Ein hyperergisches Gewebe reagiert auf die Einschwemmung von Tuberkulosebakterien sehr viel rascher, jedoch im Reaktionsbild genauso wie das Gewebe eines Organismus, der noch nicht mit Tuberkulosebakterien in Berührung gekommen ist. Selbst bei einer Primärinfektion ist eine (wenn auch recht flüchtige) leukozytäre Frühphase zu beobachten, in der die Tuberkulosebakterien von den Leukozyten phagozytiert, aber nicht abgetötet werden. Erst die Histiozyten sind zur stufenweisen Peptisation, d.h. letztlich zur Abtötung und zur Zerlegung der Bakterien, befähigt. Die hierbei freiwerdenden Phospholipide (Phosphatidsäuren) induzieren - experimentell eindeutig erwiesen - die Transformation von Histiozyten in Epitheloidzellen, und zwar proportional der Menge freigesetzter Phospholipide, d.h. proportional der Anzahl der eingeschwemmten und zerlegten Tuberkulosebakterien, unabhängig von der Reaktionslage des Gewebes. Dies gilt für einen in toto rasch ablaufenden Tuberkuloseprozeß. Bei hyperergischer Reaktionslage ist die leukozytäre Frühphase relativ heftig und flüchtig, womit einer schnellen histiozytären Peptisation und damit einer raschen Ausbildung primärer Epitheloidzellkonglomerate der Boden bereitet wird. Hiermit ist aber der pathogene Impuls der Tuberkuloseerreger bei einer oligobakterieller Streuung

auch schon am Ende seiner spezifischen Auswirkung, da ja die schnelle und restlose Vernichtung der eingestreuten Bakterien ein obligates Kriterium der Tuberkulide darstellt. In Bezug auf die frühen, bisweilen relativ ausgedehnten Nekrosen führen die Autoren aus, daß es noch eine offene Frage ist, ob die Nekrosen letztlich nicht doch in Analogie zu denjenigen der sonstigen allergischen Vaskulitiden zu setzen sind, wobei die unterschiedlichen Sensibilisierungsgrade eine unterschiedliche Massivität der Nekrosen bedingen könnten. Die darauffolgenden reparativen Stadien unterscheiden sich nicht mehr von denen anderer, nicht tuberkulöser tiefer Vaskulitiden beziehungsweise vom Heilungsstadium einer Pannikulitis des Schweregrades drei oder vier (Kapitel 1.2.1. bis 1.2.8.). Die Verfasser ziehen weiterhin den Schluß, daß bei den Tuberkuliden nur bei Frühexzisionen in den allerersten Tagen der Knotenbildung mit dem histologischen Bild der spezifischen tuberkuloiden Resorptionsgranulomen zu rechnen ist. Diese dürften einen nicht unbedeutenden diagnostischen Wert besitzen. Mit der Nachweisbarkeit von Tuberkuloseerregern, kulturell oder im Tierversuch ist ebenfalls nur in Frühexzisionen zu rechnen, da eine gewisse Überlebensfähigkeit von Tuberkulosebakterien in den Frühnekrosen zwar erhofft, aber nicht postuliert werden kann. Der Nachweis von Tuberkuloseerregern ist naturgemäß der einzige wirklich bindende Beweis für die tuberkulöse Natur eines Id - Schubes und sollte nach Möglichkeit immer versucht werden. Ex juvantibus - Beweise chemotherapeutischer Art sind für den Nachweis einer tuberkulösen Ätiologie bei einzelnen fraglichen Eruptionen nicht stichhaltig. Ex non-juvantibus (z.B. Schübe unter INH) kann das Vorliegen eines Tuberkulids ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Vielmehr muß man dann das Erythema induratum eher vermuten, da auch die Einsaat chemotherapeutisch in ihrer Vitalität mehr oder weniger gedämpfter Tuberkulosebakterien durchaus dieselbe Reaktionskette wie virulente Erreger auszulösen vermögen. Die allge-

meine Tuberkulose - Immunforschung hat ergeben, daß auch bei "inaktiver" Tuberkulose stumme Streuungen um ein vielfaches häufiger sein müssen als angehende Streuungen. Die Tuberkulide sollten demnach keinesfalls von der Immunbiologie allein her betrachtet werden. Konstitutionelle, endogen und exogen disponierende Faktoren, wie z.B. Erythrozyanosis, andersweltige vasomotorische Dysregulationen, feucht - kalte Jahreszeiten (62), spielen offensichtlich die Rolle determinierender oder unterstützender Manifestationsfaktoren.

JUNG (60) rechnet das Erythema induratum BAZIN zu den Hauttuberkulosen, weil ihm aus den Herden von zwei seiner drei Patientinnen ein positiver Nachweis von Tuberkuloseerregern gelang.

FEIWEL und MUNRO (33) befassen sich mit der Diagnose und der Behandlung des Erythema induratum BAZIN. Sie meinen, daß man ein Erythema induratum so lange als tuberkulös bedingt ansehen soll, bis stichhaltige Gründe dagegen nicht gefunden werden können. Sie weisen darauf hin, daß das Erythema induratum BAZIN auch um 1970 in Großbritannien vorkommt und daß es oft nicht diagnostiziert wird. Erythema induratum tritt bei jungen Frauen auf, während man die Vasculitis nodosa vermehrt bei Personen im mittleren Lebensalter sieht. Von ihren zwölf untersuchten Patienten bot nur einer einen charakteristischen Tuberkel im feingeweblichen Bild. Tuberkulosebakterien fanden sie in keinem Präparat. Jeder Patient wies jedoch eine starke Reaktion auf Tuberkulin auf und der Mantoux-test war in allen Fällen bei einer Verdünnung von 1:10000 positiv. Sie sind der Meinung, daß die tuberkulöse Ätiologie als gesichert gelten kann, wenn einerseits eine hohe Tuberkulinsensitivität besteht und wenn andererseits eine Anamnese, die für eine Tuberkuloseerkrankung typisch ist, zu erheben ist. Ihrer Meinung nach muß man die Diagnose nicht durch den histologischen Bakteriennachweis beziehungsweise durch den Tierversuch erhärten, weil positive Befunde beim Erythema induratum BAZIN selten sind.

Eine antituberkulöse Mehrfachtherapie sollte nach Meinung der Verfasser mindestens neun Monate lang durchgeführt werden. Das Ansprechen der Hauterscheinungen auf die antituberkulösen Medikamente unterstützt außerdem die Diagnosenfindung.

RÖCKL (105) bezweifelt in einer Veröffentlichung über das Erythema induratum BAZIN die Existenz dieses Krankheitsbildes. Seiner Meinung nach stellt es einen ausschließlich klinischen Begriff dar. Es gibt kein charakteristisches Merkmal, das eine histologische Diagnose dieser Krankheit ermöglichen würde. Weiterhin führt er an, daß praktisch niemals in wissenschaftlich einwandfreier Weise (Kulturversuch) Tuberkulosebakterien nachgewiesen werden konnten. Zum anderen hat sich die als wichtiges diagnostisches Zeichen angesehene Tuberkulinempfindlichkeit als unzuverlässig herausgestellt. Tuberkulin besteht hauptsächlich aus Stoffwechselprodukten von Tuberkulosebakterien und ist keine Vakzine. SPIER und RÖCKL (122) schlagen deshalb als adäquaten Test die intrakutane Injektion von abgetöteten Tuberkuloseerregern vor, was aber in die diagnostische Praxis keinen Eingang gefunden hat.

KORTING (67) sieht das Erythema induratum BAZIN in einer Zwitterstellung zwischen dem klassischen Tuberkulid und der hämatogenen Hauttuberkulose am besten charakterisiert. Es erscheint fraglich, ob nicht das Erythema induratum tuberculosum als polyätiologisch (darunter auch von *Mycobacterium tuberculosis*) ausgelöste Vasculitis allergica (profunda nodularis) vom Typ des Erythema induratum tuberculosum aufgefaßt werden kann.

KALKOFF (54) nimmt einen weiteren Pathomechanismus für die Entstehung des Erythema induratum BAZIN an: Hämatogen gelangt ein Reservoir von Tuberkulosebakterien in die Haut der Extremitäten. Diese persistieren dort in stoffwechselinaktiver Form, sind nicht nachweisbar, sowie therapeutisch nur schwer angreifbar. Die Erreger werden dann unter

bestimmten Bedingungen (z.B. jahreszeitliche Kälteeinflüsse)
aktiv.

2.4. Panniculitis nodularis nonsuppurativa febrilis et recidivans

Beim PWC - Syndrom ist der klinische Verlauf für die Diagnose des Krankheitsbildes sehr wichtig. Er ist durch eine Pannikulitis mit jahrelangem, schubweisen Verlauf, Fieber und symmetrischem Auftreten von subkutanen Knoten, die mit der Ausbildung von dellenartigen Hauteinziehungen abheilen, charakterisiert. Das PWC - Syndrom, dessen Ätiologie und Pathogenese letztlich ungeklärt ist, wird in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt.

2.4.1. Tabellarische Übersicht der Literatur

1892	Pfeifer	Herdweise Atrophie des Fettgewebes; Dellenbildung nach Abheilung; histologisch sklerosierende Entzündung;
1925	Weber	Beschreibung des Begriffs der non-suppurativen nodulären Pannikulitis; typisches Auftreten von Lipophagen;
1928	Christian	Fieberschübe als weiteres Charakteristikum der Erkrankung;
1928	Weber	Spezielle Art der Pannikulitis; Anfügung des Terminus "febrilis" gerechtfertigt; Möglichkeit einer suppurativen Form;
1960	Albrechtsen	Keine epidemischen oder familiären Häufungen; verschiedenste Auslösefaktoren; typisches histologisches Bild der Schaumzellen; erhöhte Serumcholesterinwerte bei den meisten

Patienten;

1965	Schuppli	Unbekannte Ätiologie; nicht immer gute Prognose; Typische Merkmale: Verlauf und rezidivierende Fieberschübe;
1968	Ehlers	Viele Auslösefaktoren; Kombination mit Pankreasschäden und Diabetes;
1968	MacDonald, Feiwei	Uneinheitliches klinisches Bild; Histologie nicht charakteristisch; Möglichkeit einer immunologischen Genese; keine nosologische Einheit;
1971	Petter, Reuter	Keine größeren Verschiebungen im Spektrum der Gesamtfettsäuren; Erhöhung der lipolytischen Aktivitäten; Möglichkeit einer primären Störung des Lipidstoffwechsels;
1974	Pastinsky, Racz	Manchmal auch Allgemeinerkrankung; primär oft Pankreaserkrankung nachweisbar;
1974	Rosshof, Brehm, Hundeiker	Eventuell Immunkomplexe bei der Pathogenese beteiligt;
1976	Grundmann, Bunte	Abdominelle Form der Erkrankung; histologisch massenhaft Schaumzellen; mögliche Zugehörigkeit zu granulomatösen Histiozytosen;
1976	Morhenn,	Erkrankung auch mit Einschmelzung

	Goerz	und nachfolgender Suppuration;
1976	Allen-Mersh	Keine nosologische Entität; vielleicht Fettgewebskomponente bei einer schweren Autoimmunkrankheit;
1978	Hendricks, Ahmad, Gratz	Seltenes Vorkommen bei Kindern; T - Zellzytopenie als weiteres pathogenetisches Modell;
1984	Bleumink, Klokke	PWC - Syndrom bei Proteaseninhibitormangel; homozygoter PiZZ - Phänotyp besonders schwer betroffen;
1984	Eng, Aronson	Weites klinisches Spektrum bis zur letal verlaufenden Erkrankung; keine typischen histologischen Kriterien;
1985	Lonchamp, Blanc, Terasse, Humbert, Kienzler, Agache	Vorstellung einer Patientin mit PWC-Syndrom bei gleichzeitigem Alpha-1-Antitrypsinmangel; PiZZ - Phänotyp;
1985	Dührsen, Kirch, Ohnhaus	Syndrom eher zutreffend als Krankheit; eventuell auch idiopathische Form;

2.4.2. Erstbeschreibungen des Morbus PFEIFER - WEBER -
CHRISTIAN (PWC - Syndrom)

Die klinische und histopathologische Beschreibung des Syndroms geht auf die drei Autoren, den Deutschen

PFEIFER V., den Briten WEBER F.P. und den Amerikaner CHRISTIAN H. zurück.

PFEIFER (99) beobachtete 1892 einen Fall von herdweiser Atrophie des subkutanen Fettgewebes, die er als primäre Erkrankung des Panniculus adiposus ansieht. Bei einer 23-jährigen Patientin traten symmetrisch an den Wangen, später auch an anderen Körperstellen (beide Mammae, beide Oberarme, angeblich auch an den Unterarmen und an der unteren Extremität) Verhärtungen auf, die allmählich eine livide Färbung annahmen. Sie waren auf Druck nicht besonders empfindlich und erschienen nach längerem Verlauf (in etwa 2,5 Jahre) als Vertiefung gegenüber der umgebenden Haut, bedingt durch den Schwund des darunterliegenden Fettgewebes. Die histologische Untersuchung ergab einen sklerosierenden Entzündungsprozeß, der die Gliederung der Fettablappchen aufhob, das Fett jedoch durch Bindegewebe nur unvollständig ersetzte. Die entzündlichen Gewebsinfiltrate lagen am häufigsten in der Nähe kleiner Arterien. Die Entzündungszellen waren meist lobär, an manchen Stellen der Biopsie auch septal gegliedert. PFEIFER sah die meisten Fettzellen in einem Zustand der "serösen Atrophie", daneben waren im feingeweblichen Bild auch Riesenzellen vorhanden. Seiner Meinung nach ist der Entzündungsvorgang als die primäre Reaktion, die Atrophie als die Sekundärreaktion anzusehen. Als Ursache der Entzündung gibt er weder eine infektiöse noch eine spezifische (syphilitisch, tuberkulös) an und spricht sich gegen eine Einreihung des Falles in die große Krankheitsgruppe der Sklerodermien aus.

WEBER (131) beschrieb 1925 einen Fall einer nonsuppurativen nodulären Pannikulitis mit Phagozytose von subkutanen Fettzellen durch Makrophagen. Eine 50 Jahre alte Patientin entwickelte rote, indurierte Flecken am distalen Unterschenkel, gleichzeitig bekam sie leichtes Fieber (38.2 Grad), das nach einigen Tagen wieder zurückging. Zwei Monate später traten erneut schmerzhaftes Schwellungen und rötliche,

weiche Knoten an den Extremitäten, auch an den Armen, verbunden mit leichtem Fieber auf. Die Knoten verschwanden ohne die für das Erythema nodosum typischen Farbveränderungen. Nach weiteren sechs Monaten waren wieder Hautveränderungen bis zur Größe einer großen Orange über dem Os sacrum nachweisbar. Wiederum trat dabei leichtes Fieber auf. Die histologische Untersuchung eines subkutanen Knotens zeigte das Bild einer nicht - eitrigen, entzündlichen, interstitiellen Infiltration des subkutanen Fetts. Durch verschiedene Färbungen konnten keine Bakterien nachgewiesen werden. Einige Makrophagen boten das typische Aussehen von Lipophagen, was WEBER als die auffallendste Beobachtung bei dieser Patientin ansieht. Die knotigen Veränderungen stellen seiner Meinung nach pathologisch - anatomisch eine Form der Pannikulitis dar. Diese von WEBER beschriebene Form der Pannikulitis ist verbunden mit mehr oder weniger starken Störungen des Allgemeinbefindens, mit leichtem Fieber, dem Auftreten einer leichten Albuminurie, jedoch keiner Vergrößerung von Lymphknoten. WEBER betrachtet die Ursache des Krankheitsbildes als ungeklärt.

CHRISTIAN (15) fügt 1928 den Ausdruck "febrile" zu dem Terminus der "Relapsing nodular nonsuppurative panniculitis" dazu. Er beobachtete beim wiederholten Auftreten des Krankheitsbildes Fieberschübe und ein allgemeines Krankheitsgefühl der Patienten. Die knotigen Hautveränderungen heilen unter Dellenbildung ab, wobei die Ursache der Entzündung ungeklärt bleibt. Die von ihm behandelte 25-jährige Patientin bot das klinische Bild rezidivierender Knoten an verschiedenen Körperstellen, die jeweils mit Fieberanstiegen verbunden waren. Zwischen seinem Fall und der von WEBER beschriebenen Patientin konnte er keine wesentlichen Unterschiede erkennen.

1928 geht WEBER (132) nochmals auf diese spezielle Form der Pannikulitis ein und stellt fest, daß sein Fall kein atypisches Beispiel für ein Erythema nodosum noch für

ein Erythema induratum (Vasculitis nodosa) darstellt. Bei der nochmaligen Erläuterung des Krankheitsbildes stimmt er der Hinzufügung des Wortes "febrilis" zum Krankheitsbegriff der Panniculitis nodularis nonsuppurativa rezidivans durch CHRISTIAN zu. Daneben gibt er eine histologische Beschreibung: Einige der Fettgewebsnekrosen werden von Lymphozyten und Plasmazellen infiltriert. Makrophagen nehmen Fett in Form von feinen Tröpfchen auf, daneben kommen Riesenzellen vor. Das Ergebnis ist eine Fettgewebsatrophie ohne Eiterung und eine Einsenkung der Hautoberfläche. Weiterhin führt WEBER aus, daß es Fälle zu geben scheint, bei denen sich ein oder zwei Knoten doch bis hin zu einer Eiterung fortentwickeln. Er beschreibt den klinischen Verlauf eines 53-jährigen Patienten, der einen kleinen fluktuierenden Knoten am Oberschenkel hatte, aus dem eine geringe sterile Flüssigkeitsmenge abgesogen werden konnte.

2.4.3. Literatur zum Morbus Pfeifer - Weber - Christian

Das PWC - Syndrom, dessen Ätiologie und Pathogenese letztlich ungeklärt ist, wird in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt:

ALBRECHTSEN (2) geht in einer Veröffentlichung auf das PWC - Syndrom ein. Die Erkrankung tritt meist bei dicken Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren auf. Gelegentlich kann es dabei im klinischen Verlauf zu einer spontanen Ruptur von Knoten mit Austritt einer sterilen gelblichen oder blutigen Flüssigkeit kommen. Bisher wurden keine epidemischen oder familiären Häufungen gesehen. Auch viele Laboruntersuchungen an Patienten mit PWC - Syndrom brachten keinen Hinweis auf eine bestimmte Ätiologie. Als Auslösefaktoren werden Traumen, jod- oder bromhaltige Medikamente, Tuberkulose, Fokalfinfekte, bakterielle Allergie, Diabetes und auch Bindegewebskrankheiten diskutiert. Die Autorin betont das charakteristische histologische Bild der Schaumzellen. Daneben

stellte sie bei der Nachforschung von Todesursachen verstorbener Patienten mit PWC - Syndrom fest, daß sich bei sechs von elf Fällen bei den Autopsien ausgedehnte Veränderungen am Fettgewebe ohne andere pathologische Veränderungen zeigten. Daraus könnte man folgern, daß das PWC - Syndrom die Todesursache war. ALBRECHTSEN postuliert somit eine systemische Form des PWC - Syndroms. Weitere Beobachtungen an acht Patientinnen mit PWC - Syndrom über den Zeitraum von zwei bis neun Jahren zeigten eine Tendenz zur Spontanremission. Als einziger auffallender Laborparameter war bei sieben der acht Patientinnen ein leicht erhöhter Serum - Cholesterinwert nachzuweisen.

SCHUPPLI (120) befaßt sich 1965 mit den Pannikulitiden und damit auch mit dem PWC - Syndrom. Frauen sind dreibis viermal häufiger betroffen als Männer. Bevorzugt werden die mittleren Lebensjahre. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt und die Prognose kann nicht durchwegs als gut angesehen werden. Der klinische Verlauf mit den Fieberschüben macht den Eindruck eines infektiösen Geschehens. Auf eine mit einer Infektion zusammenhängende Genese weisen auch Versuche von KORTING (66) hin, der durch Injektionen einer aus Keimen aus Duodenalgalle hergestellten Streptokokkenvakzine neue Herde hervorrufen konnte. Mechanische Momente (wie z.B. ein Trauma, eine subkutane Injektion) spielen anscheinend bei der Lokalisation von neuen Knoten eine Rolle. Das PWC - Syndrom ist nach SCHUPPLIS Meinung durch seinen klinischen Verlauf und durch die rezidivierenden Fieberschübe von anderen Erkrankungen, die ebenfalls lipophage Granulome verursachen können, zu unterscheiden.

Nach EHLERS (29) kommen für das PWC - Syndrom ebenfalls viele Auslösefaktoren in Betracht. Er führt unter anderem eine erhöhte Reizbarkeit des Gefäßnervensystems bei Kindern und Jugendlichen als möglichen Pathogeneseweg an. Dies kann eine Durchblutungsstörung und anschließend eine Fettgewebsentzündung (jedoch mehr vom Typ der Lipogranulo-

matoxis subcutanea) nach sich ziehen. Beachtenswert erscheint ihm auch die Kombination des PWC - Syndroms mit Pankreasschäden und Diabetes. Sowohl bei Pankreaskarzinomen als auch bei Pankreatitiden können neben einer Hyperlipasämie auch disseminierte Fettgewebsnekrosen gefunden werden. Diese sind möglicherweise auf komplexe enzymatische Vorgänge zurückzuführen. Bei einigen Fällen war beim Auftreten eines PWC - Syndroms eine Zunahme der Lipaseaktivität sowie eine Aktivitätssteigerung der Enzyme Amylase und Trypsin nachzuweisen.

MACDONALD und FEIWEL (78) geben in einer Veröffentlichung einen Überblick über die WEBER - CHRISTIAN - Pannikulitis, wie das PWC - Syndrom in der anglo - amerikanischen Literatur bezeichnet wird und stellen dabei fünf eigene Patienten vor. Das klinische Bild der Erkrankung bei unklarer Ätiologie variiert stark von akut bis hin zu chronisch, von fulminant bis hin zu flüchtig, von febril bis zu nicht febril, von systemisch bis hin zu nicht systemisch. Das histologische Bild des PWC - Syndroms stellt keine spezifische Gewebsreaktion dar, sondern wird bei jeder Schädigung des Fettorgans angetroffen. In der Hälfte der Fälle findet man eine Vaskulitis, über deren Bedeutung es unterschiedliche Auffassungen gibt. Patienten mit einer Pannikulitis des mesenterialen oder retroperitonealen Fettgewebes wurden ebenfalls mit ausgedehnten vaskulitischen Veränderungen beschrieben. Bei zwei ihrer eigenen Patienten (eingeschlossen der Fall mit tödlichem Ausgang) konnten keine Hinweise auf eine bestimmte Ätiologie gefunden werden. Bei zwei anderen Fällen scheint eine immunologische Pathogenese zutreffend zu sein, was die Beobachtung von primären Gefäßveränderungen bei einigen Patienten mit PWC - Syndrom unterstützt. Die Autoren bezweifeln, daß das PWC - Syndrom als nosologische Einheit existiert und empfehlen als Bezeichnung den Terminus "knotige Pannikulitis" zu verwenden, solange bis eine oder mehrere Ursachen für diese Form der Pannikulitis

gefunden worden sind.

PETTER und REUTER (97) untersuchten den Fettmetabolismus bei am PWC- Syndrom erkrankten Patienten. Offensichtlich sind keine besonderen Verschiebungen im Spektrum der Gesamtfettsäuren vorhanden. Die Autoren nehmen an, daß zumindest im Serum keine Störungen des Fettmetabolismus vorliegen. Auffällig war lediglich eine nachweisbare Erhöhung der lipolytischen Aktivitäten. Sie weisen auf zwei Möglichkeiten der Ätiopathogenese der Erkrankung hin: Einmal könnte die primäre Störung eine Alteration des Lipidstoffwechsels sein, die sich in der nachweisbaren Erhöhung der lipolytischen Aktivität zeigt. Die zellulären Reaktionen immunbiologischer Natur sind dann sekundärer Natur. Die andere Ansicht geht von einer primären Immunreaktion aus, der eine Pannikulitis mit Lipolyse nachfolgt. Für beide Modelle lassen sich Argumente und Gegenargumente finden.

Das PWC - Syndrom wird auch im Buch " Hautveränderungen bei inneren Krankheiten" von PASTINSKY und RACZ (94) angesprochen. Ihrer Meinung nach scheint das Syndrom nicht nur eine einfache schablonenartige Erkrankung der Haut oder des Unterhautgewebes bei unbekannter Ätiologie zu sein, sondern auch eine Allgemeinerkrankung, bei der fast immer von einer Primärerkrankung ausgegangen werden kann. Diese vorbestehende Erkrankung ist in vielen Fällen ein Karzinom des Pankreas beziehungsweise eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Ein exokrines metastasierendes Pankreasadenom, das Trypsin und Lipase sezerniert, kann ebenfalls zu ausgedehnten typischen Fettgewebsnekrosen führen. Eine erhöhte Lipasämie (Anwesenheit eines lipolytischen Enzyms) könnte die multiplen intestinalen und viszeralen Manifestationen erklären. Bei der Pathogenese der Erkrankung bestehen jedoch noch viele Unklarheiten.

ROSSHOF, BREHM und HUNDEIKER (109) veröffentlichten klinische und immunhistologische Befunde zum PWC - Syndrom. In neu aufgetretenen Knoten waren bei der von ihnen behan-

delten Patientin im Bereich der entzündlichen Infiltrate Immunglobulin G (IgG) und Komplement nachweisbar. Dies kann ein Hinweis dafür sein, daß Immunkomplexe bei der Pathogenese des PWC - Syndroms eine Rolle spielen, auch wenn das Antigen selbst nicht bekannt ist. Insbesondere der Komplementnachweis deutet auf immunologische Vorgänge hin. Die Autoren verneinen aber auch nicht die Möglichkeit, daß ein primär alterierter Lipidstoffwechsel ätiologisch bedeutsam sein könnte. Hinweise darauf bieten Patienten, die zugleich mit dem PWC - Syndrom ein Pankreasadenom, eine chronische Pankreatitis oder eine Pankreaspseudozyste aufweisen. Schwere Leberparenchymschäden können dabei wesentlich zu einem fatalem Verlauf beitragen (91).

GRUNDMANN und BÜNTE (46) stellten bei einer 62-jährigen Patientin intra vitam die Diagnose einer weitgehend abdominellen Form des PWC - Syndroms. Bei einer Probelaaparatomie sahen sie einen gut mannsfaustgroßen, polyzyklisch begrenzten, allseits von Peritoneum überzogenen gelblichen Tumor von mäßiger Konsistenz. Im pathohistologischen Bild sah man massenhaft Schaumzellen und Entzündungsinfiltrat mit perivaskulärer Häufung. Bei einem isolierten Befall des Abdomens ist immer eine Pankreaserkrankung mit in Betracht zu ziehen, die über eine eine Versprengung von Lipasen und anderen Fermenten eine disseminierte Fettgewebsnekrose verursachen kann. Die Verfasser des Artikels erwägen die Möglichkeit, daß das PWC - Syndrom im weiteren Sinne zu den granulomatösen Histiozytosen gehören könnte.

MORHENN und GOERZ (89) beschrieben den Fall einer 52-jährigen, adipösen Patientin mit PWC - Syndrom, bei der im Verlauf der Krankheit mehrere Knoten einschmolzen und sich dabei eine seröse, gelbliche Flüssigkeit mit Blutbeimengungen entleerte. Die Verfasser betonen die mögliche Verlaufsform des PWC - Syndroms, bei der eine begleitende Suppuration auftritt.

ALLEN-MERSH (3) stellt den klinischen Verlauf einer

jungen Patientin vor, die er im Alter von sieben Jahren das erste Mal sah und die im Alter von 16 Jahren an einer Autoimmunhepatitis verbunden mit einer Panzytopenie und einem Diabetes mellitus verstarb. Das Mädchen litt auch an rezidivierenden knotigen Hautveränderungen im Sinne eines PWC - Syndroms, die zusammen mit einer Plasmaglobulinerhöhung (erhöhte IgG - Komponente) der Diagnose der Autoimmunerkrankung um fünf Jahre vorausgingen. Bei der Autopsie fand sich eine großknotige Leberzirrhose, eine Splenomegalie und im Pankreas wurde mikroskopisch hyalines Material in den Langerhansschen Inseln nachgewiesen. Das Fettgewebe der perireteren Region zeigte einige Entzündungsherde mit Plasmazellen und fettbeladenen Makrophagen. Das mesenteriale und epikardiale Fettgewebe bot kein pathologisches Bild bei der feingeweblichen Untersuchung. ALLEN-MERSH zieht aus diesem Fall den Schluß, daß das PWC - Syndrom keine nosologische Entität darstellt, sondern als Fettgewebsskomponente bei einer schweren Autoimmunerkrankung aufgefaßt werden kann. Ein Immunmechanismus könnte die Fettgewebsschädigung initiieren oder zumindest andauern lassen. ALLEN-MERSH führt des weiteren einige Krankheiten an, mit denen das PWC - Syndrom in Zusammenhang gebracht worden ist: Tuberkulose, Glomerulonephritis, Myositis, intrahepatische sklerosierende Cholangitis, Vaskulitis, positives LE - Zellphänomen, Leukozytopenie, Panzytopenie, Hypersplenismus zusammen mit Megaloblastose und Panzytopenie, lange andauernde Steroidgabe bei der Behandlung eines rheumatischen Fiebers, systemischer Lupus erythematoses, sowie wiederholte Eigeninjektionen von Milch.

HENDRICKS, AHMAD und GRATZ (55) publizierten eine Übersicht über das PWC - Syndrom bei Kindern und stellten zwei Fälle vor. Allgemein kommt die Erkrankung im Kindesalter selten vor. Bei einer leichten Ausprägung werden die Hautveränderungen fälschlich als wiederholte Insektenstiche oder Hämatome diagnostiziert. Es gibt jedoch auch Kinder mit systemischen Symptomen, die sich von den Beschwerden Er-

wachsener mit der gleichen Erkrankung nicht unterscheiden. Als ein weiteres pathogenetisches Modell für die Erkrankung führen sie die T - Zellzytopenie an. Bei einem Kind rezidierten die subkutanen Knoten mit Fieberanstiegen immer wieder, als die T - Lymphozytenpopulation wieder Normalwerte erreichte. Vorher waren die T - Zellen durch wiederholte Blutaustauschtransfusionen im Rahmen einer Sepsisbehandlung auf geringe Werte zurückgegangen. Daß keine Immunglobuline im Fettgewebe des Kindes nachweisbar waren, wäre mit diesem Konzept der Krankheitsentstehung vereinbar.

BLEUMINK und KLOKKE (11) stellen bei einer 25-jährigen Patientin mit PWC - Syndrom einen möglichen Zusammenhang der Erkrankung mit der bei ihr vorhandenen abgeschwächten Proteasehemmeraktivität (geringere Werte des Alpha 1 - Antitrypsins und des Antichymotrypsins) dar. Proteolytische Enzyme sind mit einer Vielzahl von biologischen Prozessen verbunden und ihre Antagonisten sind dadurch charakterisiert, daß sie die Aktivität der proteolytischen Enzyme steuern beziehungsweise ganz blockieren können. Ein Mangel an Alpha 1 - Antitrypsin (wichtigster Proteasehemmer im Blut) und Antichymotrypsin wurde bei einigen Erkrankungen nachgewiesen, z.B. bei der Kälte - Urtikaria oder beim idiopathischen angioneurotischen Ödem. Genetische Varianten mit einem niedrigen Proteasehemmerspiegel prädisponieren zur Hepatitis und Zirrhose beim Neugeborenen, zu chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen beim Erwachsenen und allgemein zur rheumatoiden Arthritis und zur Pankreasfibrose. Zusammen mit diesem Fall wurden bisher sechs Patienten in der Literatur vorgestellt, bei denen gleichzeitig eine schwere Pannikulitis und ein erniedrigter Alpha 1 - Antitrypsinspiegel vorhanden waren. Bei fünf Patienten wurde bei der phänotypischen Klassifikation der PiZZ homozygote Typ festgestellt (PiMM normal, PiMZ heterozygot, PiZZ homozygot). Der von BLEUMINK und KLOKKE vorgestellte Fall hatte einen doppelten Inhibitorenmangel (Alpha 1 - Antitrypsin, Antichymotrypsin;

daneben waren auch C3, C4 und CH100 während der aktiven Krankheitsphasen vermindert). In Bezug auf das PWC - Syndrom sind die Autoren der Meinung, daß proteolytische Enzyme von Entzündungszellen, die die Fettlobuli infiltrieren, eine wichtige Rolle bei der Entstehung der typischen Pannikulitisknoten spielen. Ein stark erniedrigter Spiegel der anti-proteolytischen Enzyme kann für einen höheren Schweregrad des Entzündungsprozesses mit verantwortlich gemacht werden. Ein Trauma, eine Fokalinfection und immunologische Phänomene können bei solchen Patienten wegen der gestörten Regulation des Gewebekatabolismus ebenfalls schwerere Krankheitsbilder hervorrufen. Für die Entwicklung einer knotigen Pannikulitis sind viele andere Faktoren mit verantwortlich, dennoch scheint es sicher zu sein, daß ein Mangel an antiproteolytischen Faktoren das PWC - Syndrom begünstigt. Eine Laboruntersuchung auf diese Faktoren kann also eine diagnostische Hilfe sein.

ENG und ARONSON (30) gehen in ihrem Übersichtsartikel über die Dermatopathologie der Pannikulitis auch auf das PWC - Syndrom ein. Das Syndrom ist als klinischer Begriff aufzufassen und durch wiederholte subkutane Knoten- und Plattenbildung, meist zusammen mit Fieber auftretend, gekennzeichnet. Das klinische Spektrum reicht von kurzen Episoden, die von selbst sistieren oder mit Unterbrechungen rezidivieren bis hin zu lang andauernden Krankheitsschüben mit möglichem tödlichen Ausgang. Das unspezifische klinische und histologische Bild des PWC - Syndroms hat zu einer Diskussion über die Eigenständigkeit des Krankheitsbildes geführt. Bei der Beobachtung, daß eine Fettgewebsentzündung bei unklarer Ursache, mit schweren Krankheiterscheinungen beziehungsweise auch mit tödlichem Ausgang verbunden, auftreten kann, hat sich das Konzept des PWC - Syndroms als sehr nützlich erwiesen. In Bezug auf die histologischen Veränderungen bemerken sie, daß streng getrennte Entzündungsstadien beziehungsweise Unterscheidungsmerkmale in der

Praxis kaum gesehen werden. Meist ist ein überlappendes Bild mit einer unterschiedlichen Anzahl von Neutrophilen, Lymphozyten, Plasmazellen und sowohl schaumig veränderter als auch normaler Histiozyten zu erkennen. Gefäßveränderungen und Fettnekrosen können vorkommen. Eine auf die Histologie gestützte Diagnose des PWC - Syndroms lehnen ENG und ARONSON ab. Das PWC - Syndrom bleibt für sie weiterhin eine Ausschlußdiagnose. In einem anderen Kapitel befassen sich die Autorinnen mit der Pannikulitis bei Alpha 1 - Antitrypsinmangel. Sie führen acht beschriebene Fälle an, von denen drei tödlich endeten. Auch sie sind der Meinung, daß der Proteaseninhibitormangel einen begünstigenden Faktor bei der Entwicklung einer Pannikulitis darstellt. Der Mangel allein reicht aber nicht aus, um ohne eine Begleiterkrankung (wie z.B. Autoimmunerkrankungen, Infektionen) direkt eine knotige Unterschenkelentzündung hervorzurufen.

LONGHAMPT, BLANC, TERASSE, HUMBERT, KIENZLER und AGACHE (139) stellen einen Patienten mit PWC - Syndrom bei familiärem Alpha 1 - Antitrypsinmangel vor. Der Serumspiegel des Proteaseinhibitors war erniedrigt und der Genotyp der 47-jährigen Patientin war PiZZ. Das histologische Bild war vereinbar mit dem eines PWC - Syndroms. Es zeigte Herde einer Fettzellnekrose mit lipophagen Granulomen und Fibrosierung. Die Behandlung der Erkrankung kann wenn überhaupt nur symptomatisch erfolgen. Die Hautveränderungen der Patientin reagierten gut auf hohe Dosen von Kortikosteroiden, etwa 100 mg pro Tag. Sie blühten jedoch wieder auf, als die therapeutische Dosis auf 50 mg reduziert wurde.

DÜHRSEN, KIRCH und OHNHAUS (26) gehen auf die Diagnostik der WEBER-CHRISTIANSchen Erkrankung ein. Die Vielfalt der Begleitumstände, unter denen die Erkrankung beobachtet werden kann, macht die Existenz einer einheitlichen Ursache unwahrscheinlich und läßt die Bezeichnung "Syndrom" zutreffender erscheinen als "Krankheit". Die Autoren erwähnen eine mögliche idiopathische Form des Syndroms.

Bei der Besprechung von Hypothesen zur Pathogenese führen sie an, daß der häufige Nachweis von vermehrt zirkulierenden Immunkomplexen und die herabgesetzte Serumkomplement - Konzentration das Konzept des Syndroms als der Anteil des Fettgewebes an einer schweren Autoimmunkrankheit bestätigt.

2.5. Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN - MAKAI

Diese Form der Panikulitis wird in den Lehrbüchern als afebrile Variante der Panniculitis nodularis nonsuppurativa febrilis et rezidivans (PFEIFER - WEBER - CHRISTIAN - Syndrom) beschrieben. Die Existenz der Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN - MAKAI wird von vielen Autoren bezweifelt.

2.5.1. Tabellarische Übersicht der Literatur

1894	Rothmann	Entzündung und Atrophie des subkutanen Fettgewebes; Rückbildung der Knoten ohne sichtbare Dellenbildung;
1928	Makai	Vorstellung von vier Kindern mit Knotenbildung an der Haut; Benennung des histologischen Prozesses mit dem Begriff "Lipogranulomatosis subcutanea";
1957	Röckl, Thies	Vorstellung von drei Fällen; spezielle Besprechung der Histologie;
1964	Laymon, Petersen	Typisches Merkmal: häufiger Befall des Rumpfes und der oberen Extremität;
1969	Jablonska	Histologie: langwieriger inflammatorischer Prozeß der kleinen venösen Gefäße;
1970	Undeutsch, Berger	Keine eigenständige Krankheitsentität;

2.5.2. Erstbeschreibungen

ROTHMANN (111) veröffentlichte 1894 einen Artikel über Entzündung und Atrophie des subkutanen Fettgewebes. Er stellte einen 52-jährigen Patienten vor und fügte diesen Fall dem von PFEIFER (99) mit multiplen Entzündungsherden im Fettgewebe und darauffolgender sekundärer Atrophie an. Der Patient litt an einer rezidivierenden Knotenbildung in der Haut ohne Temperaturerhöhung. Die Knoten bildeten sich ohne sichtbare Dellenbildung zurück. ROTHMANN gibt dies als Unterscheidungsmerkmal zum PFEIFERschen Fall an. Gleichzeitig schränkt er dies jedoch ein, denn der Patient war sehr adipös und somit könnten die Einsenkungen vielleicht vom umgebenden Fettgewebe verdeckt worden sein. Eine Restitutio ad integrum wurde von ihm auch aufgrund des histologischen Bildes nicht für möglich gehalten, weil an einzelnen Stellen des Präparats eine bindegewebige Umwandlung des Fettlobulus, also der Endzustand einer fibrosierenden Ausheilung zu sehen war. Riesenzellen kamen in den feingeweblichen Präparaten vor und die Beschreibung der Histologie erinnert an eine lobär angeordnete Pannikulitis. ROTHMANN konnte durch Färbungen (Weigert'sche Bakterienfärbung) keine Mikroorganismen nachweisen.

MAKAI (79) stellt 1928 vier Kinder im Alter von einhalb bis acht Jahren vor, die alle Knotenbildungen, meist von kleiner Größe über den ganzen Körper verteilt, aufwiesen. Die Knötchen waren entweder von fester oder erweichter Konsistenz. Manchmal entpuppten sich die Knötchen als zystenartige Gebilde mit krümeligem, teils verflüssigtem viskösem Inhalt, der aus Fettsubstanzen bestand. Bei der Beurteilung des histologischen Verlaufs fiel MAKAI anfänglich ein entzündliches Granulationsgewebe in der Subkutis auf, das sich später mit einer bindegewebigen Kapsel abzugrenzen versucht. Dabei entstehen nekrotische Veränderungen, bis hin zur fast vollständigen Verflüssigung des abgegrenz-

ten Gebiets, also bis hin zur Zystenbildung. Gefäßwandverdickungen in der Umgebung des Fettzerfalls sind vorhanden. MAKAI schlägt den Begriff "Lipogranulomatosis subcutanea" für die Benennung dieses histopathologischen Prozesses vor. Über die kausale Genese der Erkrankung macht MAKAI keine näheren Angaben. Er erwähnt aber die begünstigende Rolle von Zirkulationsstörungen und hormonal bedingten Konstitutionsfaktoren.

2.5.3. Literatur zur Lipogranulomatosis subcutanea

Veröffentlichungen zu dem Krankheitsbild der Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN - MAKAI sind insgesamt selten:

RÖCKL und THIES (104) gehen 1957 auf herdförmige chronische rezidivierende Krankheitszustände des subkutanen Fettgewebes und dabei speziell auf die Histopathogenese der Lipogranulomatosis subcutanea ein. GOTTRON (45) gibt als wesentliche Unterscheidungsmerkmale der Lipogranulomatosis subcutanea zum PWC - Syndrom folgendes an: Es handle sich stets um Kinder beziehungsweise Jugendliche mit ausgesprochen kleinen Hautveränderungen. Allgemeinsymptome, insbesondere Temperaturerhöhungen fehlen, ferner sei über ein schubweises Auftreten über eine längere Zeitdauer nichts bekannt. RÖCKL und THIES stellten drei Fälle vor, die sie auch histologisch untersuchten: Sie sahen bei den Präparaten Gemeinsamkeiten in Form der lobären Anordnung der Entzündung, die sich offensichtlich primär im Fettlobulus abspielt und in Form der Gleichförmigkeit der feingeweblichen Veränderungen. Weiterhin sind als gemeinsames Merkmal die Steatonekrose, das Auftreten von Lipophagen, die Veränderungen an den kleinen Gefäßen und die Fibrosierung als Endzustand zu nennen. Diese Beschreibung einer Pannikulitis im dritten oder vierten Stadium (Kapitel 1.2.1. bis 1.2.8.) wird von ihnen nicht zur Differentialdiagnose gegenüber anderen Pannikulitisfor-

men verwendet. Dabei käme besonders das PWC - Syndrom in Betracht. Die Verfasser ordnen ihre drei Patienten aufgrund der klinischen Symptomatik der Lipogranulomatosis subcutanea zu und sind der Meinung, daß eine durch irgendeinen Reiz ausgelöste, starke Zirkulationsstörung zur Nekrose der Fettzellen geführt hat. Die Knoten traten bei ihren Patienten ohne stärkere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens auf. Narben und/oder Ulzerationen waren bei allen drei Patienten vorhanden.

LAYMON und PETERSON (73) befaßten sich 1964 mit der Lipogranulomatosis subcutanea. Als typisches Merkmal für das Krankheitsbild geben sie unter anderem an, daß bei anderen Pannikulitisformen der Rumpf und die oberen Extremitäten selten betroffen sind. Die Knoten verschwinden bei der Lipogranulomatosis subcutanea spontan. Die Krankheitsursache bleibt ungeklärt und die Autoren können keine effektive Behandlungsform angeben.

SCHUPPLI (120) geht in dem Kapitel Pannikulitis auch auf den Typ der Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN-MAKAI ein und weist auf widersprechende klinische Beschreibungen in der Literatur hin. Speziell zu diesem Krankheitsbild sagt er, daß "in diesem Kapitel nur Hypothesen zu diskutieren wären."

JABLONSKA (59) bezeichnet die Lipogranulomatosis subcutanea als granulomatöse Entzündung der Unterschenkelgefäße mit allen histologischen Merkmalen eines langwierigen inflammatorischen Prozesses der kleinen venösen Gefäße.

UNDEUTSCH und BERGER (126) stellen in einer Veröffentlichung die Frage: Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN-MAKAI - eigenständiges Krankheitsbild oder poly-ätiologisches Syndrom? Nach BAUMGARTNER und RIVA (8) soll die Lipogranulomatosis subcutanea diejenigen Pannikulitiden zusammenfassen, die keinen genauer definierten Syndromen zuzuordnen sind. UNDEUTSCH und BERGER meinen, daß die Lipogranulomatosis subcutanea als eine Form der Spontanpanniku-

litis ähnlich wie das PWC - Syndrom in ihrer klinischen Symptomatik bei noch unklarer Pathogenese und bei uncharakteristischen histologischen Befunden viel zu variabel ist, um eine eigenständige Krankheitsentität darstellen zu können.

2.6. Zytophagische Pannikulitis, Pannikulitis mit letalem Ausgang

2.6.1. Tabellarische Übersicht

1981	Crotty, Winkelmann	Beschreibung einer rezidivierenden histiozytären zytophagischen Pannikulitis zusammen mit Zytopenie, erhöhte Leberwerte, terminale fieberhafte Blutungsneigung; "bean bag" - Zellen;; Zytophagozytose; keine malignen Zellen nachweisbar; eventuell benigne histiozytäre Erkrankung;
1981	Csato, Szerkeres, Freeska, Hegy	Darstellung der Kriterien der Erkrankung; eventuell Form des PWC - Syndroms;
1984	Eng, Aronson	Einheitliche Krankheitsgruppe von Pannikulitiden mit letalem Ausgang zusammen mit einer zytophagischen Histiozytose; Ätiologie ungeklärt;
1985	Aronson, West, Variakojis, Malkinson, Wilson, Zeit	Vorstellung von vier Patienten mit der Erkrankung; Auftreten der Pannikulitis als lokaler Prozeß bis hin zur Manifestation einer tödlichen Systemerkrankung;

2.6.2. Literaturteil

WINKELMANN (140) veröffentlichte 1980 eine Notiz zu einer zytophagischen Form der Pannikulitis. CROTTY und

WINKELMANN (19) gehen dann 1981 intensiver auf dieses Krankheitsbild ein und stellen dazu auch fünf Patienten vor. Sie sahen diese Patienten mit dem klinischen Bild einer rezidivierenden histiozytären, zytophagischen Pannikulitis zusammen mit Zytopenie, pathologischen Leberfunktionswerten und einer terminalen, fieberhaften Blutungsneigung. Im histologischen Bild ist die Krankheit durch eine benigne Histiozytose des Fettgewebes, die eine großflächige Fettnekrose mit Ödem und Hämorrhagie bedingt, charakterisiert. Die "bean bag" - Zellen sind als Ergebnis der Zytophagozytose von roten Blutzellen, Leukozyten, Blutplättchen und Kernstaub zu werten. Histiozyten treten in großer Zahl auf, jedoch kann man keine Malignitätsanzeichen erkennen. Rötliche, tiefe und weiche Knoten und Platten sind die ersten klinischen Anzeichen der Fettgewebsinfiltration, die vom PWC - Syndrom und anderen Pannikulitiden durch eine adäquate Biopsie differenziert werden können. Die raumfordernden Histiozyten könnten letztendlich auch die Leberfunktionsstörung verursachen. Die Freisetzung der proteolytischen Enzyme bewirken die kutane und viszerale Hämorrhagie. Der fieberhafte Verlauf der Erkrankung, der durch histiozytäre Pyrogene und durch die Panzytopenie als Ergebnis der ausgeprägten histiozytären Phagozytoseaktivität begünstigt wird, tritt über einen langen Verlauf zusammen mit Schleimhautulzerationen, serösen Flüssigkeitsaustritten und einer Retikuloendothelialomegalie auf. Die Krankheitsdauer kann mehrere Jahre betragen. Die Todesursache der Patienten ist die Blutungsneigung zusammen mit Leber- und/oder Nierenversagen. Bei einer Autopsie können multizentrische Herde von Histiozyten und zytophagische Zellen im Knochenmark, in der Leber, in der Milz, in Lymphknoten und an serösen Oberflächen nachgewiesen werden. Maligne Zellen wurden nicht gesehen. CROTTY und WINKELMANN sind der Meinung, daß die zytophagische Pannikulitis und andere regional abgegrenzte Histiozytosen einen Teil des Spektrums der histiozytären Erkrankungen repräsentieren

könnten. Zu diesem Spektrum gehören die maligne Histiozytose, die Histiozytose X der Erwachsenen, die familiäre hämophagozytierende Retikuloose und das mit Viren in Verbindung gebrachte Hämophagozytosesyndrom.

CSATO, SZERKERES, FREESKA und HEGYI (20) stellen eine 46-jährige Patientin mit zytophagischer Pannikulitis vor und heben jene Kriterien hervor, die ihrer Meinung nach für diese Form der Pannikulitis als diagnostisch bedeutsam angesehen werden: Pannikulitis, Fieber, Panzytopenie, Retikuloendothelialomegalie, Serositis, aphtöse Läsionen, zytophagische Zellen und tödliche terminale Blutungen. Ihrer Meinung nach dürfte die zytophagische Pannikulitis eine Form des PWC - Syndroms sein. Dafür sprechen die Anwesenheit der zytophagischen Zellen, die obligate Zytopenie und der stärkere Befall des retikuloendothelialen Systems. Die Abgrenzung gegenüber der malignen Histiozytose ist durch den bis zum Ende beibehaltenen benignen Charakter der Histiozyten möglich.

Auch ENG und ARONSON (30) befassen sich mit dem tödlichen klinisch - pathologischen Syndrom, das eine Pannikulitis und eine Infiltration von anderen Gewebsbezirken durch benigne erscheinende zytophagische Histiozyten aufweist. Sie sahen das Krankheitsbild bei vier eigenen Patienten und fanden in der Literatur 52 weitere Fälle. Zur Zeit werden verschiedene Termini benützt, die diese einheitliche Untergruppe von Erkrankten mit einer tödlich endenden Pannikulitis und zytophagischer Histiozytose beschreiben. Die Todesursachen schlossen Infektionen, Blutungen, Leberversagen, Thrombosen, Herzinfarkt, Nierenversagen und generalisierte Metastasierung mit ein. Histopathologische Untersuchungen zeigten das Bild eines gemischten Entzündungsinfiltrats, das aus Histiozyten und Lymphozyten bestand. Plasmazellen, neutrophile und eosinophile Granulozyten waren in unterschiedlichen Mengenverhältnissen bei einigen Patienten zu sehen. Im Krankheitsverlauf blieb das Infiltrat unverän-

dert oder es entwickelte sich ein Vorherrschen der Histiozyten oder Lymphozyten. Weitere Veränderungen in den Hautläsionen waren Fettnekrosen, extravasal gelegene Erythrozyten, Phagozytose von Zellen und Gefäßveränderungen. Da eine Pannikulitis anscheinend auch die Hauptmanifestation einer malignen Histiozytose sein kann, könnte eine Abtrennung von der zytophagischen Pannikulitis notwendig sein. Bei dieser reaktiven benignen Histiozytose haben die vorherrschenden Zellen die Charakteristika von reifen Histiozyten, oft zusammen mit einer nachweisbaren Hämophagozytose. Sowohl die tödliche als auch die nicht tödliche, reaktive erythrozytenphagozytierende Histiozytose wird in Zusammenhang mit malignen Erkrankungen und einer Vielzahl von viralen, bakteriellen und parasitären Erkrankungen gebracht. Das Auftreten von zytophagozytierenden Histiozyten könnte eine Reaktion auf ein Malignom oder auf eine Infektion darstellen. Der Grund des Zusammenhangs der zytophagischen Histiozytose mit der entzündlichen Pannikulitis ist nicht bekannt. Bei diesem Krankheitsbild wird die histiozytäre Reaktion mit der Aufnahme von Fettsubstanzen, wie sie bei jeder Fettgewebsentzündung vorkommt, von einer Einverleibung zellulärer Elemente begleitet und dieser Vorgang bleibt entweder lokal beschränkt oder breitet sich systemisch aus.

ARONSON, WEST, VARIAKOJIS, MALKINSON, WILSON und ZEITZ (141) gehen in einer Veröffentlichung auf den Typ einer "tödlichen Pannikulitis" ein und stellen die in der Besprechung des obigen Artikels erwähnten vier eigenen Patienten und die Befunde von 52 Fällen aus der Literatur mit diesem Krankheitsbild vor. Ihre Ergebnisse scheinen zu bestätigen, daß eine Pannikulitis als isolierter lokaler Prozess und auch als Manifestation einer tödlichen Systemerkrankung vorkommen kann. Allgemein führen sie aus, daß eine Pannikulitis als sekundäre Reaktion auf eine Vielzahl von Faktoren, aber auch als primärer, idiopathischer Krankheitsprozess ohne sichtbaren kausalen Grund auftreten kann. Die

Fettgewebsentzündung kann ihrer Meinung nach eine fokale, extrakutane oder eine generalisierte, systemische histiozytäre Antwortreaktion bewirken. Die Hämophagozytose ist oftmals ein Charakteristikum des histiozytären Infiltrats.

2.7. Akute Pannikulitis

Des weiteren werden in der Literatur einige Fälle mit einer "akuten Pannikulitis" beschrieben. Die histologischen Präparate zeichnen sich durch ein hauptsächlich neutrophil betontes Infiltrationszellbild aus. Eine neutrophile Phase kommt in der Anfangsphase jeder Pannikulitis oder bei einem erneuten Schub einer chronischen Verlaufsform vor.

2.7.1. Übersicht der Literatur

- | | | |
|------|-------------------------|---|
| 1975 | Förström,
Winkelmann | Auftreten der Erkrankung mit Erhöhung von Amylase und Lipase; keine Pankreaserkrankung; letaler Ausgang nach einigen Schüben; Histologie: vorherrschend leukozytäre Infiltration; Unterschied zu anderen Pannikulitiden: Gefäße primär nicht mit beteiligt; |
| 1977 | Förström,
Winkelmann | Studie mit 34 Patienten; bei allen Pannikulitiden akute Phase mit leukozytärem Infiltrat vorhanden; klinischer Verlauf am wichtigsten bei der Beurteilung; |

2.7.2. Textteil

FÖRSTRÖM und WINKELMANN (39) stellen 1975 einen Patienten mit einer akuten, generalisierten Pannikulitis vor, in dessen Haut sich Amylase und Lipase nachweisen ließen. Die Aktivitätserhöhung der Enzyme waren ohne jegliches Anzeichen einer Pankreaserkrankung vorhanden. Im histologischen Bild waren vielfältige Läsionen eines ungewöhnlichen Typs einer Pannikulitis zu sehen. Hauptsächlich waren

polymorphkernige Zellen zusammen mit einem Gefäßbefall, einer Nekrose, einer Fettverflüssigung und einer mikrozystischen Anordnung nachweisbar. Einige kleinere Gebiete waren mehr chronisch infiltriert, d.h. es kamen dort Lymphozyten mit polymorphkernigen Zellen vor. An einigen Stellen war eine erythrozyten - phagozytierende histiozytäre Proliferation, also ein hämorrhagischer Abszeß vorhanden. Nur wenige Schaumzellen und keine Kalziumablagerungen waren zu erkennen. Der Fibrosierungsgrad war minimal. Der Patient verstarb nach mehreren Krankheitsschüben, die mit Fieber einhergingen, letztendlich an der Kombination einer ergußbildenden Perikarditis mit einem schweren Emphysem, dessen Pleuraergüsse die kardiorespiratorische Insuffizienz mit bewirkten. Bei der Autopsie konnte keine Beteiligung des viszeralen Fettgewebes gefunden werden. Die Autoren sehen diesen Fall als eine akute Pannikulitis im Sinne einer akuten Fettnekrose an. Große Mengen von polymorphkernigen Leukozyten, die das Fettgewebe infiltrieren und eine Nekrose auslösen, werden auch beim Erythema nodosum, bei der nodösen Vaskulitis und anderen Pannikulitisformen, die z.B. mit einer Pankreatitis, einem Pankreaskarzinom, einer Lipasämie, oder einem Mangel an Alpha 1 - Antitrypsin verbunden sind, gesehen. Die Unterschiede der akuten Pannikulitis zu den oben genannten Syndromen sind darin zu sehen, daß im Anfangsstadium der akuten Pannikulitis die leukozytäre Fettnekrose das einzige sichtbare pathologische Substrat ist und daß die Gefäße primär nicht mit beteiligt zu sein scheinen. Die akute Pannikulitis sollte nach Meinung der Autoren nur im Zusammenhang mit allen klinischen Daten und nicht als eigene Krankheitsentität angesehen werden. Der von ihnen vorgestellte Fall stellt ein besonderes, schweres Krankheitssyndrom des Fettgewebes dar. Der kausale Grund liegt ihrer Meinung nach in der enzymatisch bedingten Fettgewebnekrose, die mit pankreatischer Beteiligung ablaufen kann.

FÖRSTRÖM und WINKELMANN (40) veröffentlichten dann

1977 eine klinische und histopathologische Studie über die akute Pannikulitis. Insgesamt 34 Patienten mit dem histologischen Bild einer akuten Pannikulitis lagen so unterschiedliche klinische Diagnosen wie Erythema nodosum, infektiös bedingte Hautveränderungen, PWC - Syndrom-ähnliche Läsionen und Amylase- und Lipase - Abnormalitäten zugrunde. Auch Patienten, die vom klinischen Bild her zur nodösen Vaskulitis oder zu einer traumatisch bedingten Form der Pannikulitis gehörten, boten das feingewebliche Bild der akuten Pannikulitis. Allgemein sind FÖRSTRÖM und WINKELMANN der Ansicht, daß bei den meisten, wenn nicht bei allen Fettgewebsentzündungen eine akute Phase der Erkrankung vorhanden ist. Der klinische Verlauf ist für sie das wichtigste bei der Entstehung und bei der Beurteilung der knotigen Entzündungsprozesse. Das PWC - Syndrom wird nach Meinung der Autoren bald durch besser beschriebene Krankheitsbilder ersetzt werden. Das Erythema nodosum ist die häufigste klinische Form, die die Histopathologie der akuten Pannikulitis aufweist. Aber sogar granulomatöse Entzündungen wie die nodöse Vaskulitis können Phasen der akuten Pannikulitis aufweisen.

2.8. Pannikulitis und Pankreaserkrankungen

In dem folgenden Abschnitt wird die Beziehung der Pannikulitiden mit Pankreaserkrankungen, die von vielen Autoren in der Literatur beschrieben worden ist, aufgeführt.

2.8.1. Tabellarische Übersicht der Literatur

1961	Szymanski, Bluefarb	Noduläre Fettnekrose bei Pankreaserkrankungen; pathognomonisches histologisches Bild;
1965	Ehlers	Pathomechanismus: enzymatische Vorgänge bei Pankreaserkrankung;
1973	Reed, Clark, Mihm	Zuordnung zu den lobulären Pannikulitiden;
1975	Hughes, Apisarnthanarax, Mullins	Pathognomonisches histologisches Bild;
1975	Bennett, Petrozzi	Pannikulitis manchmal eher vorhanden als Pankreaserkrankung;
1976	Levine, Lazarus	Uniformes histologisches Bild bei zwei Läsionen eines Patienten;
1979	Ackerman	Koagulationsnekrose, Verlust der Kernfärbung, "ghost cells" und Kalzifikation;
1985	Goldman	Inzidenz der Erkrankung 0,33%;

2.8.2. Literaturteil

SZYMANSKI und BLUEFARB (142) befaßten sich 1961 mit dem Vorkommen von nodulären Fettgewebsnekrosen bei Pankreaserkrankungen. Sie beobachteten fünf akut Erkrankte, deren Knoten an der Haut eine charakteristische Fettnekrose aufwiesen, wie man sie bei keiner anderen, die Subkutis betreffenden Erkrankung erkennen kann. Bei vier Patienten war der Kausalfaktor wahrscheinlich eine akute hämorrhagische Pankreatitis, beim fünften Patienten wahrscheinlich ein Adenokarzinom des Pankreas. Die knotigen Hautveränderungen waren vom klinischen Bild her nicht typisch für eine Pankreasaffektion, sondern konnten als Erythema nodosum, als allergische Vaskulitis oder als Arzneimittalexanthem angesehen werden. Die wesentlichen histopathologischen Veränderungen sahen die Autoren in der Subkutis ohne eine Beteiligung der Dermis und der Epidermis. Die Herde der Fettnekrose hatten als typisches Merkmal "ghost-like cells" (Geisterzellen) mit dicken Begrenzungen ("shadowy walls") ohne sichtbare Zellkerne. Granuläres basophiles Material war innerhalb und um die Fettzellen herum im Gewebe verteilt zu sehen. Eine Entzündungszone mit akutem und auch chronischem Infiltrat umschloß die Nekrosebezirke. Darin kamen alle Arten von Entzündungszellen vom neutrophilen Granulozyten bis hin zur Fremdkörperriesenzelle vor. Desweiteren fanden sie in einigen Schnitten Hämorrhagien. Nach Meinung der Autoren gibt es keine andere das subkutane Fettgewebe betreffende Erkrankung, welche die beschriebenen histopathologischen Veränderungen zeigt. So führen sie an, daß im Falle des Erythema induratum zwar auch eine Fettnekrose vorkommt, daß jedoch die umgebenden Epitheloid- und lymphoiden Zellen einen Tuberkel erzeugen, der bei der pankreatisch bedingten Form nicht vorkommt. Als entscheidenden pathogenetischen Mechanismus betrachten SZYMANSKI und BLUEFARB die Freisetzung von großen Mengen Trypsin und von Lipasen in das zirkulierende

Blut. Diese führt dann zur herdförmigen Fettnekrose. Weiterhin bemerken sie, daß in zwei ihrer Fälle die knotigen Hautveränderungen den abdominellen Symptomen der Pankreaserkrankungen vorausgingen und daß das feingewebliche Bild als pathognomonisch angesehen werden kann.

EHLERS (29) erwähnt bei der Besprechung von Fettgewebserkrankungen den pathogenetischen Weg der disseminierten Fettgewebsnekrose, bei dem die Erkrankung durch eine Hyperlipasämie und darauf folgend durch vielfältige enzymatische Vorgänge auf Grund einer Pankreatitis oder eines Pankreaskarzinoms ausgelöst wird. So konnten mehrere Pankreasenzyme in Fettgewebsnekrosen mittels experimenteller Untersuchungen nachgewiesen werden.

REED, CLARK und MIHM (102) führen unter anderem in ihrer Veröffentlichung auch die pankreatisch bedingte Form der Fettnekrose an und ordnen sie histopathologisch den lobulären Pannikulitiden ein.

HUGHES, APISARNTHANARAX und MULLINS (143) stellen einen Patienten vor, der an einer subkutanen Fettnekrose verbunden mit einer ihr zugrundeliegenden Pankreaserkrankung litt. Das histologische Bild sei pathognomonisch für diese Form der Pannikulitis. Ein Zusammenhang zwischen einer Pannikulitis und einer Pankreaserkrankung ist selten und wurde als erstes 1883 von Chiari und danach 1889 von Hansemann beschrieben. HUGHES et al. berufen sich bei der histopathologischen Beurteilung auf SZYMANSKI und BLUEFARB (142). Sie betonen, daß die knotigen Hautveränderungen oft die einzigen Beschwerden der Patienten sind und Schmerzen im Abdomen erst später auftreten. In einigen Fällen ulzerierten die Knoten und es entleerte sich steriles, öliges Material. In Bezug auf das histologische Bild erwähnen sie mögliche Differentialdiagnosen wie das PWC-Syndrom, das Erythema induratum und das Erythema nodosum.

BENNETT und PETROZZI (144) veröffentlichen den Fall eines Patienten mit einer knotigen subkutanen Fettnekrose

als Manifestation einer inapparenten Pankreatitis. Die Hautveränderungen sind typischerweise rötliche, weiche Knoten, die nach Tagen bis Wochen ohne Narbenbildung abheilen. Eine Polyarthrititis und eine Eosinophilie kommen oft begleitend mit der Knotenbildung vor. Beim PWC-Syndrom werden ebenfalls zugrundeliegende Pankreaserkrankungen als Auslösefaktor diskutiert. DE GRACIANSKI (147) schlägt vor, als Synonym für diese Form der Pannikulitis den Begriff des PWC-Syndroms zu gebrauchen. Das histopathologische Bild entsteht dadurch, daß am Anfang die Fettzellmembran den lipolytischen Enzymen widerstehen kann und als Entwicklung daraus die "ghost cells" (Geisterzellen) entstehen. Diese sind Fettzellen ohne Zellkern mit feinem, basophilen Material im Zytoplasma und einer erhaltenen Zellwand. In einigen Nekrosezonen sieht man granuläre Ablagerungen, die als Kalzium-Präzipitate interpretiert werden. Der genaue Pathomechanismus der Entstehung dieser Hautveränderungen ist noch nicht bekannt. Nach Meinung der Verfasser spielen neben Trypsin und Lipasen auch andere pankreatische Enzyme, wie Proteasen, Kollagenasen, Esterasen, DNAasen und RNAasen bei der Pathogenese eine Rolle. Bei der Differentialdiagnose von schmerzhaften Knoten an den Beinen sollte man eine inappernte Pankreatitis in Erwägung ziehen.

LEVINE und LAZARUS (145) stellen einen Patienten mit einer akuten Pankreatitis vor, der als Komplikation der Erkrankung einerseits diskrete, weiche Knoten an der unteren Extremität und als weiteres eine ausgeprägte Fettnekrose an der Bauchwand aufwies. Der Austritt von Pankreasenzymen durch ein Loch im Peritoneum, das bei einer Punktion der Bauchhöhle entstand, führte zur Fettnekrose in der Bauchwand. Beide Veränderungen wurden auf Grund der typischen histologischen Veränderungen diagnostiziert.

ACKERMAN (1) schreibt in seinem Lehrbuch der Dermatopathologie über die pankreatische Pannikulitis folgendes: Die initiale Veränderung ist die Fettnekrose, welche Teile

des Fettlobulus befällt und die durch Lipasen hervorgerufen wird. Charakteristisch sind eine granuläre, basophile Umwandlung der Lipozyten (Koagulationsnekrose), der Verlust der Zellkernfärbung und leere Fettzellen ("ghost cells") mit einer unterschiedlichen Ausprägung der Kalzifikation.

GOLDMAN (146) beschreibt einen Patienten mit einer pankreatisch bedingten Form der Pannikulitis und führt an, daß von 100 beschriebenen Fällen in der Literatur etwa 50% mit einer akuten Pankreatitis verbunden waren. Eine retrospektive Studie von 893 Patienten mit einer Pankreaserkrankung deckte bei drei Fällen eine Fettnekrose an einer Körperstelle auf. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,33%.

2.9. Andere Pannikulitiden

2.9.1. Pannikulitis bei Bindegewbserkrankungen

Kurz soll erwähnt werden, daß im Zusammenhang mit Bindegewbserkrankungen wie Lupus erythematodes, Dermatomyositis oder Sklerodermie (135) das darunterliegende Fettgewebe als Teil der Gefäß- und Bindegewbserkrankungen mit in die pathologische Reaktion einbezogen sein kann. Die histopathologischen Veränderungen in der Subkutis sind in der Regel jedoch nicht dazu geeignet, die Diagnosen der Bindegewbserkrankungen zu stellen. Die Veränderungen an der Dermis oder an der Epidermis zeigen die jeweiligen charakteristischen Prozesse.

2.9.2. Künstlich hervorgerufene Pannikulitis

FÖRSTRÖM und WINKELMANN (38) beschrieben zwei Patientinnen, die durch Eigeninjektionen von Medikamenten an sich eine Pannikulitis hervorrufen konnten. Das histopathologische Bild zeigte eine Infiltration der Fettlobuli und der Septen mit Zellen, die eine Mischung aus einer akuten nekrotisierenden Pannikulitis und aus fibrosierenden Heilungsprozessen darstellten. Eine Vaskulitis war nicht zu erkennen. Die sofortige histologische Diagnose dieser Form der Pannikulitis ist nur dann möglich, wenn im Polarisationsmikroskop doppelbrechende Kristalle gefunden werden. Richtungsweisend für die Diagnose einer künstlich ausgelösten Pannikulitis können ein bizarrer Charakter der Hautveränderungen, die untypischen Lokalisationen und das lange Bestehen einer Läsion sein. Natürlich ist das Verhalten des jeweiligen Patienten, das psychiatrisch abgeklärt werden sollte, zu beachten. Allgemein kann eine Pannikulitis artifiziell durch mechanische (z.B. lokale Druckerhöhung) und durch physikalische Einwirkungen (z.B. Kältepannikulitis)

hervorgerufen werden. Auch Injektionen von chemischen Materialien (z.B. Milch, ölige Substanzen, wie Paraffinöl bei der kosmetischen Chirurgie) und von Medikamenten (z.B. Insulin, Kortikosteroide) können lokal eine Pannikulitis auslösen.

2.9.3. Adiponecrosis subcutanea neonatorum

Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um reversible Verhärtungen im subkutanen Gewebe bei gesunden, voll ausgetragenen Neugeborenen. Als Ursache werden bei der Geburt erlittene Traumen angesehen (12).

2.9.4. Sclerema adiposum neonatorum

Dagegen handelt es sich beim Sclerema adiposum neonatorum im Gegensatz zu der obigen Krankheit um eine sehr selten vorkommende, diffuse Verhärtung des subkutanen Gewebes mit einer sehr ernsten Prognose. Als Auslöser werden bei den meist frühgeborenen Säuglingen eine mangelhafte Ernährung, Infekte, starker Flüssigkeitsverlust und auch eine Auskühlung angeschuldigt (12).

3.0. Ziele dieser Arbeit

Heute werden in der Literatur eine Vielzahl von histologischen und klinischen Diagnosen der Pannikulitis beschrieben. Man kann sich deshalb die Frage stellen, ob diese große Anzahl von Begriffen für die knotigen Fettgewebsentzündungen gerechtfertigt ist.

Diese Arbeit soll mit dazu beitragen, sich über die vielfältigen Diagnosen der Fettgewebsentzündungen genauere Gedanken zu machen und beantwortet die unten aufgeführten Fragen.

Im Speziellen wird die histopathologische Beurteilung der Erkrankungen bearbeitet: Kann sie als brauchbares differentialdiagnostisches Mittel eingesetzt werden? Anhand histologischer Untersuchungen von Präparaten aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München wird versucht, eine Klärung dieser Fragestellung zu erreichen.

Desweiteren wird die Ätiologie und die Pathogenese der Pannikulitiden untersucht: Sind sie sekundäre Reaktionen des Fettlobulus auf Einflüsse vaskulärer, immunologischer oder anderer Art? Oder gibt es auch die Möglichkeit primär auftretender Pannikulitiden?

Außerdem fallen einige bedeutende klinische Unterschiede der einzelnen Krankheitsbilder auf: So überwiegt prozentual gesehen das weibliche Geschlecht bei den Erkrankungen, die bevorzugte Lokalisation der Hautveränderungen ist der Unterschenkel und häufig kommen sehr lange Krankheitsverläufe vor. Die Besonderheiten im klinischen Verlauf der einzelnen Diagnosen werden anhand von Krankengeschichten aus der Dermatologischen Klinik herausgearbeitet.

4.0. Material und Methoden

4.1. Histologische Untersuchung

Als Material für die mikroskopischen Untersuchungen wurden 189 histopathologische Präparate der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig - Maximilians Universität München aus den Jahren 1973 bis 1984 verwendet. Diese Präparate stammen entweder von ambulant und/oder stationär behandelten Patienten der Klinik oder von Patienten, deren Hautbiopsien zur histologischen Diagnostik von auswärtigen Ärzten eingesandt wurden. Die klinischen Daten wurden den jeweiligen Krankenblättern von Erkrankten, die entweder ambulant oder stationär in der Dermatologischen Klinik versorgt wurden, entnommen. Die Histologen wurden mikroskopisch mit den Vergrößerungen 25 x (Übersicht), 100 x (mittlere Vergrößerung), 450 x (hohe Vergrößerung), und 1000 x (sehr große Vergrößerung) beurteilt.

Am Anfang der histologischen Beurteilung wurden einige Präparate von Patienten, die einen typischen klinischen Verlauf für das jeweilige Krankheitsbild aufwiesen, untersucht. Danach wurden alle Präparate ohne Kenntnisse von klinischen Daten beziehungsweise von Diagnosen geprüft.

Die Abstufungen des Entzündungsinfiltrats beziehungsweise des Ausmaßes einzelner untersuchter Punkte werden folgendermaßen festgelegt:

- Ø - kein Infiltrat, Zellen... / NEIN
- Ø-(+) - sehr wenig Infiltrat, Zellen...
- (+) - etwas Infiltrat...
- + - deutliches, normal starkes Infiltrat... / JA
- ++ - sehr viel Infiltrat...
- +++ - überaus starkes Infiltrat...

Die untersuchten histopathologischen Parameter sind:
Dicke der interlobären Septen, Fibrosierung der Septen;

Stärke des Infiltrats;

Zuordnung der Entzündungszellen jeweils zu:

Großen Gefäßen (gr. Gef.), kleinen Gefäßen (kl. Gef.),
größeren Septen (Spt.), kleine innerlobuläre Septen
(kl. Spt.);

Vorhandensein von Granulationsgewebe (Gran.), Infiltration
von ganzen Lobuli (Lob. ganz.), Vorhandensein von li-
pophagen Granulomen (Lipogran.);

Lokalisation der meisten Entzündungszellen in der Kutis, an
der Grenze zwischen Kutis und Subkutis oder in der Sub-
kutis;

Genauere Differenzierung der Entzündungszellen in:

Lymphozyten (LY), Histiozyten (HIS), neutrophile
Leukozyten (LEU), Eosinophile (EOS), Epitheloidzel-
len (EP), Riesenzellen (RZ), Plasmazellen (PZ),
Schaumzellen (SZ);

Auftreten von Kernstaub, Fettnekrosen;

Beurteilung der Endothelschwellung (ES), der Obliteration
(OBL) und der Vaskulitis (VAS) jeweils von großen
und/oder kleinen Gefäßen;

Weitere Differenzierungspunkte sind:

Fibrinextravasate, Hämorrhagien, perivaskuläre Infil-
trate im Korium, Pseudozysten und Mieschersche Radiär-
knötchen;

4.2. Klinische Befunde

Um die klinischen Verläufe der einzelnen Pannikuliti-
den beurteilen zu können, wurden als eigenes Material
jeweils die entsprechenden Krankengeschichten nach vorheri-
ger histologischer Beurteilung der Präparate ausgewertet.
Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, wie z.B. die Blut-
körperchensenkungsgeschwindigkeit, der Antistreptolysinti-
ter, der Waaler - Rose - Test, der Latexagglutinationstest,
der Test auf C - reaktives Protein, eine Rheumaserologie,

die Tuberkulinhauttestung, eine Fokussuche und die direkte Immunfluoreszenz, wurden leider nicht bei allen Patienten durchgeführt. Über die Ätiologie kann man aus diesem Grund nicht immer eine genaue Aussage treffen. Insgesamt waren 90 Krankengeschichten von Patienten im zeitlichen Bereich von 1973 bis 1984 vorhanden.

5.0. Eigene histologische Ergebnisse

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung aller Präparate werden für jedes Krankheitsbild getrennt besprochen. Dazu werden einzelne untersuchte, feingewebliche Parameter zuerst in Tabellenform aufgelistet und danach besprochen.

5.1. Erythema nodosum

Als erstes sollen die Befunde, die beim Erythema nodosum erhoben werden konnten, erläutert werden. Insgesamt wurden 130 histologische Präparate mit der Diagnose Erythema nodosum begutachtet:

5.1.1. Gliederung des Infiltrats

	Ø	Ø -(+)	(+)	+
- Septale Gliederung		14	28	88
- Lobäre Gliederung	105	7	18	

Das sehr deutliches Überwiegen der septalen Gliederung des Entzündungsinfiltrats fiel als erstes auf. Eine lobuläre, gut zu erkennende Verteilung des Zellinfiltrats war nur bei 18 Präparaten (14%) zu sehen.

5.1.2. Dicke und Fibrosierungsgrad der Septen

	Ø	Ø -(+)	(+)	+	++	+++
- Dicke der Septen	7		11	51	49	12
- Fibrosierungsgrad	17	2		110	1	

Die Dicke der bindegewebigen Septen, die das subkutane Fett in einzelne Läppchen unterteilen, schwankte im Großteil der Fälle (111 Präparate = 85%) von dünnen bis hin

zu mäßig fibrotisch veränderten, dickeren Septen. Nur bei 12 Präparaten (9%) war ein sehr starker Fibrosierungsgrad, d.h. ein fast vollständiger Umbau des Fettgewebes durch ein regenerativ entstandenes Bindegewebe zu erkennen.

5.1.3. Stärke und Zuordnung des Infiltrats

	0	0-(+)	(+)	+	++
- Infiltrationsstärke		20	48	54	8
- große Gefäße	69	26	20	15	
- kleine Gefäße	2	5	14	109	
- Septen	20	13	21	76	
- kleine Septen		4	22	104	

Die quantitative Stärke des Zellinfiltrats beim Erythema nodosum gliederte sich auf in: 20 Präparate (15%) sehr wenig Entzündungszellen, 48 Präparate (37%) etwas mehr Infiltrat beziehungsweise schon deutlich erkennbare Infiltration, 54 Präparate (42%) normal starke, gut zu erkennende Infiltration des Fettgewebes. Nur bei 8 histologischen Gewebeproben (6%) waren sehr viele Entzündungszellen vorhanden.

Die vorwiegende Anordnung des Zellinfiltrats war folgende: Der pathologische Prozeß spielte sich unter anderem immer an den kleinen intralobulären Septen, ebenso zu 99% an den kleinen Gefäßen (128 von 130 Präparaten) ab. Die Entzündungszellen sah man bei 97 Präparaten (75%) deutlich, bei 20 Präparaten (15%) in sehr geringer Ausprägung und bei 13 Präparaten (10%) waren sie nicht an den größeren Septen lokalisiert. Die entzündliche Reaktion betraf bei 61 Präparaten (47%) die großen Gefäße, davon bei 26 Präparaten (47%) nur in sehr geringer Form. Bei 69 Präparaten (53%) waren die großen Gefäße nicht mit betroffen.

5.1.4. Granulationsgewebe und Lipogranulome

	0	0 -(+)	(+)	+
- Granulationsgewebe	84	15	23	8
- Lipophage Granulome	114		4	10

Granulationsgewebe, das als reaktiv fibrosierendes, gemischtes Zellinfiltrat, welches vorwiegend aus neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Histiozyten besteht, definiert ist, trat nur bei 46 Präparaten (36%) auf. Bei den anderen 84 Präparaten (64%) konnte man es nicht nachweisen. Lipophage Granulome wurden nur bei 14 Präparaten (11%) erkannt.

5.1.5. Differenzierung der Entzündungszellen

	0	0 -(+)	(+)	+	++
- Lymphozyten			3	121	6
- Histiozyten		14	99	17	
- Leukozyten	21	82	24	3	
- Eosinophile	126	4			
- Epitheloidzellen	82	45	3		
- Riesenzellen	94	26	9	1	
- Plasmazellen	127	3			
- Schaumzellen	81	34	9	6	

Die genauere Differenzierung und quantitative Beurteilung der Entzündungszellen ergab folgende Ergebnisse:

Lymphozyten und Histiozyten waren bei allen Präparaten zu sehen, im speziellen etwas mehr lymphozytäres (121 Biopsien mit der Abstufung +) als histiozytäres (99 Biopsien mit der Abstufung +)) Infiltrat. Neutrophile Granulozyten (Leukozyten) waren mengenmäßig gesehen bei immerhin 21 Präparaten (16%) nicht und bei 82 Präparaten (63%) nur sehr spärlich vorhanden. Eine mäßige bis starke Infiltration mit Leukozyten boten 27 Präparate (21%). Eosinophile Granulozyten kamen nur bei 4 Histologien (3%) vor. Eine Umwandlung

von Histiozyten in Epitheloidzellen konnte bei 48 Präparaten (37%) erkannt werden. Die Transformation der Histiozyten bis hin zur Ausbildung von Riesenzellen war bei 36 Präparaten (28%) nachweisbar. Schaumzellen, die ein Charakteristikum für Resorptionsvorgänge von Fett bei Histiozyten sind, konnten bei 49 Präparaten (38%) festgestellt werden.

5.1.6. Kernstaub und Fettnekrosen

	0	0 -(+)	(+)
- Kernstaub	125	3	2
- Fettnekrose	129	1	

Diese beiden Parameter geben bei den Pannikulitiden einen ziemlich genauen Aufschluß über den Schweregrad der Entzündung. Das negative Ergebnis - nur 5 Präparate (4%) mit etwas Kernstaub und sogar nur 1 Präparat (1%) mit einer sehr gering ausgeprägten Fettnekrose - ordnet das Erythema nodosum in die Gruppe der leichteren Entzündungsformen des Fettgewebes ein.

5.1.7. Gefäßveränderungen

	0	0 -(+)	(+)	+	++
- ES kleine Gefäße			2	128	
- ES große Gefäße	30	8	10	82	
- OBL kleine Gefäße	73	33	15		
- OBL große Gefäße	121	7	2		
- Vaskulitis kl. Gef.	25	30	22	53	
- Vaskulitis gr. Gef.	117	9	1	3	
- Fibrinextravasate	89	7	12	22	
- Hämorrhagie	31	7	14	75	3

(ES = Endothelschwellung; OBL = Obliteration)

Eine Endothelschwellung war bei allen Präparaten in

Bezug auf die kleinen Gefäße und bei 100 Präparaten (77%) in Bezug auf die großen Gefäße nachweisbar. Eine Obliteration der kleinen Gefäße trat bei 57 Präparaten (44%) auf, ein weitgehender Verschluß von großen Gefäßen jedoch nur bei 9 Präparaten (7%). Vaskulitische Veränderungen der kleinen Gefäße boten 105 Präparate (81%), davon 75 (58%) in einer deutlich erkennbaren Form. Die großen Gefäße waren bei 117 Präparaten (90%) nicht vaskulitisch bedingt alteriert. Bei den 13 Präparaten (10%) mit nachgewiesenen vaskulitischen Veränderungen waren diese wiederum bei 9 Präparaten (7%) nur sehr geringfügig ausgebildet. Fibrinextravasate konnten bei 41 Präparaten (31%) gesehen werden. 22 Präparate (17%) hatten eine stärkere Durchsetzung des Gewebes mit Fibrin. Eine Hämorrhagie war bei 99 Präparaten (76%) vorhanden, bei 75 Präparaten (58%) in deutlicher, bei 3 Präparaten (2%) sogar in sehr ausgeprägter Form.

5.1.8. Pseudozysten

- Pseudozysten

$\emptyset$	$\% (-)$	$(+)$	$+$
106	14	5	5

Pseudozysten sind ein Merkmal einer schwereren Form der Pannikulitis. Sie waren nur bei 24 Präparaten (19%) vorhanden. Dabei konnten die Pseudozysten bei 10 Präparaten (8%) deutlich bis weniger deutlich erkannt werden. Bei den anderen 14 Präparaten (11%) waren nur einige, kleine Pseudozysten im gesamten Bild des subkutanen Gewebes zu sehen.

5.2. Nodöse Vaskulitis

Die Befunde, die bei der Vasculitis nodosa erhoben wurden, werden im Anschluß dargestellt. Insgesamt konnten 55 histologische Präparate mit dieser Form der Pannikulitis untersucht werden:

5.2.1. Gliederung des Infiltrats

- Septale Gliederung
- Lobäre Gliederung

	Ø	Ø - (+)	(+)	++
- Septale Gliederung	43		12	
- Lobäre Gliederung		2	12	41

Bei der nodösen Vaskulitis herrscht klar eine lobuläre Gliederung des Entzündungsinfiltrats vor. Eine mehr septal betonte Ordnung war nur bei 12 Präparaten (22%) vorhanden.

5.2.2. Dicke und Fibrosierungsgrad der Septen

- Dicke der Septen
- Fibrosierungsgrad

	Ø	Ø - (+)	(+)	++	+++
- Dicke der Septen		1	2	21	26
- Fibrosierungsgrad	2		1	52	5

Der Durchmesser der Septen war bei 47 Präparaten (85%) normal stark, beziehungsweise waren die Septen bereits etwas fibrotisch verdickt. Eine deutlich geringere Dicke der Septen war bei 3 Präparaten (6%), eine überaus starke fibrotische Umwandlung des Fettgewebes bei 5 Präparaten (9%) nachweisbar. Nur bei 2 Präparaten (3%) war keine Fibrosierung des subkutanen Fettgewebes zu sehen.

5.2.3. Stärke und Zuordnung des Infiltrats

	Ø	Ø-(+)	(+)	+	++	+++
- Infiltrationsstärke				9	32	14
- große Gefäße		4	7	44		
- kleine Gefäße			5	50		
- Septen	2	2	6	45		
- kleine Septen	1	1	3	51		

Die quantitative Menge der beteiligten Entzündungszellen verteilte sich folgendermaßen: Bei 9 Präparaten (16%) war eine normale Infiltrationsstärke nachweisbar. 32 Präparate (59%) wiesen eine sehr starke Gewebeeinfiltration auf und bei 14 Präparaten (27%) war eine überaus starke Infiltrierung des subkutanen Fettgewebes zu erkennen.

Bei allen untersuchten Präparaten waren die großen Gefäße entzündlich verändert. Eine sehr geringe entzündliche Infiltration der großen Gefäße bestand nur bei 4 Präparaten (7%). Auch die kleinen Gefäße waren bei allen untersuchten Histologien inflammatorisch alteriert. Die größeren Septen waren nur in 2 Fällen (3%), die kleineren Septen sogar nur in einem Fall (1%) nicht mit in den Entzündungsprozeß einbezogen.

5.2.4. Granulationsgewebe und Lipogranulome

	Ø	Ø-(+)	(+)	+
- Granulationsgewebe	48	5	1	1
- Lipophage Granulome	40	4	7	4

Bei der Untersuchung in Bezug auf das Vorhandensein von Granulationsgewebe fiel auf, daß ein solches Gewebebild bei 48 Präparaten (87%) fehlte und bei weiteren 5 Präparaten (9%) nur in sehr geringer Ausprägung vorhanden war. Lipophage Granulome konnten bei 4 Präparaten (7%) häufig, bei 7 Präparaten (13%) weniger häufig und bei 4 anderen Präparaten (7%) nur vereinzelt in den histologischen Bildern nachgewie-

sen werden.

5.2.5. Differenzierung der Entzündungszellen

	Ø	Ø-(+)	(+)	+	++	+++
- Lymphozyten			1	37	17	
- Histiozyten		1	40	14		
- Leukozyten		10	18	13	9	5
- Eosinophile	50	3	2			
- Epitheloidzellen	19	23	9	4		
- Riesenzellen	29	21	5			
- Plasmazellen	53	2				
- Schaumzellen	38	9	5	3		

Lymphozyten, Histiozyten und Leukozyten kamen in allen Präparaten vor. Nach quantitativen Gesichtspunkten beurteilt waren mehr Lymphozyten als Histiozyten vorhanden. Bei der Differenzierung der Anzahl von neutrophilen Granulozyten im Fettgewebe war bei 5 Präparaten (9%) ein überaus starkes Infiltrat, bei 9 Präparaten (16%) ein sehr ausgeprägtes, bei 13 Präparaten (24%) ein starkes, deutlich erkennbares und bei den restlichen 28 Präparaten (51%) ein mäßig ausgeprägtes bis hin zu einem geringen Infiltrat zu erkennen. Eosinophile Granulozyten wurden nur bei 5 Präparaten (9%) gesehen. Eine Umwandlung von Histiozyten in Epitheloidzellen war bei 36 Präparaten (65%) nachweisbar. Dabei boten 4 Präparate (7%) das Bild einer stärkeren epitheloidzelligen Infiltration. Riesenzellen waren bei 26 Präparaten (47%) vorhanden. Nur bei 2 Präparaten (3%) kamen Plasmazellen vor, während Schaumzellen bei 17 Präparaten (31%) zu sehen waren.

5.2.6. Kernstaub und Fettnekrosen

- Kernstaub
- Fettnekrose

$\emptyset$	$\emptyset-(+)$	(+)	+	++
7	6	10	29	3
3	13	9	28	2

Zellkernbestandteile von untergegangenen neutrophilen Granulozyten, die in der histologischen Nomenklatur als Kernstaub benannt werden, waren bei 29 Präparaten (53%) in starker Ausprägung, bei 3 Präparaten (5%) sogar in einer sehr deutlichen Ausprägung zu sehen. 16 weitere Präparate (29%) boten weniger große bis geringe Mengen an Kernstaub im feingeweblichen Bild. Nur bei 7 Präparaten (13%) war kein Kernstaub nachweisbar. Bei der Untersuchung der Biopsien nach dem Auftreten von Fettnekrosen sieht die Verteilung ähnlich aus: Bei 3 Präparaten (5%) war sie nicht, bei 13 Präparaten (24%) in sehr geringer Form, bei 9 Präparaten (16%) in mäßiger Ausprägung, bei weiteren 28 Präparaten (51%) in deutlicher Form und bei 2 Präparaten (4%) in sehr starker Form zu erkennen.

5.2.7. Gefäßveränderungen

- ES kleine Gefäße
- ES große Gefäße
- OBL kleine Gefäße
- OBL große Gefäße
- Vaskulitis kl. Gef.
- Vaskulitis gr. Gef.
- Fibrinextravasate
- Hämorrhagie

$\emptyset$	$\emptyset-(+)$	(+)	+
		2	53
2		1	52
11	6	10	28
24	5	6	20
5	6	12	32
11	6	6	32
25	3	11	16
11	1	7	36

(ES = Endothelschwellung, OBL = Obliteration)

Bei der Beobachtung der pathologischen Veränderungen an den Gefäßen war bei allen Präparaten eine Endothelschwellung der kleinen Gefäße und bis auf zwei Fälle (3%) auch der

großen Gefäße zu sehen. Eine Obliteration war bei 38 Präparaten (69%) an den kleinen Gefäßen vorhanden. 6 Präparate (11%) wiesen nur eine geringe Ausprägung von Gefäßverschlüssen auf und die restlichen 11 Präparate (20%) waren nicht obliteriert. In Bezug auf die großen Gefäße war bei 24 Präparaten (44%) keine Obliteration zu erkennen. Unterschiedliche Grade eines Gefäßverschlusses kamen bei den anderen 31 Präparaten (56%) vor. Entzündliche Gefäßveränderungen waren an den kleinen Gefäßen bei 5 Präparaten (9%) nicht, bei 6 Präparaten (11%) in geringer Form, bei 12 Präparaten (22%) in mäßiger Ausprägung und bei 32 Präparaten (58%) in einer deutlichen Form nachweisbar. Die großen Gefäße waren in den pathologischen Prozeß weniger oft mit einbezogen. Die Vaskulitis trat bei 11 Präparaten (20%) nicht, bei 12 Präparaten (22%) in einer sehr geringen bis mäßigen Ausprägung und bei den anderen 32 Präparaten (58%) in einer deutlichen Form in Erscheinung. Fibrinextravasate kamen bei 30 Präparaten (55%) vor, wobei diese Gewebsreaktion bei 27 Fällen (49%) mäßig deutlich bis deutlich nachzuweisen war. Eine Hämorrhagie war bei 11 Präparaten (20%) nicht zu sehen. Bei den restlichen 44 Präparaten (80%) konnte man extravasal liegende Erythrozyten in den Hautbiopsien erkennen.

5.2.8. Pseudozysten

	Ø	Ø-(+)	(+)	+
- Pseudozysten	6	5	4	40

40 Präparate (73%) wiesen viele und dabei auch größere Pseudozysten auf. Einige bis wenige Pseudozysten zeigten 9 Präparate (16%) im pathohistologischen Bild. Nur bei 6 Präparaten (11%) waren keine Pseudozysten nachweisbar.

5.3. Tabellen zu den eigenen histopathologischen Befunden

Am Ende der Darstellung der histopathologischen Ergebnisse werden die einzelnen untersuchten Parameter noch einmal, nach ihrer prozentualen Verteilung, geordnet in zwei Tabellen, getrennt für das Erythema nodosum und die nodöse Vaskulitis, aufgelistet:

5.3.1. Erythema nodosum

	$\checkmark$	$\checkmark-(+)$	(+)	+	++	+++
- Septale Gliederung		11	22	67		
- Lobäre Gliederung	81	5	14			
- Dicke der Septen	5		8	40	38	9
- Fibrosierungsgrad	13	2		84	1	
- Infiltrationsstärke		15	37	42	6	
- große Gefäße	53	20	15	12		
- kleine Gefäße	2	4	11	83		
- Septen	15	10	16	59		
- kleine Septen		3	17	80		
- Granulationsgewebe	64	12	18	6		
- Lipophagie Granulome	89		3	8		
- Lymphozyten			2	93	5	
- Histiozyten		11	76	13		
- Leukozyten	16	63	19	2		
- Eosinophile	97	3				
- Epitheloidzellen	63	35	2			
- Riesenzellen	72	20	7	1		
- Plasmazellen	98	2				
- Schaumzellen	62	26	7	5		
- Kernstaub	96	2	2			
- Fettnekrose	99	1				
- ES kleine Gefäße			2	98		
- ES große Gefäße	23	6	8	63		
- OBL kleine Gefäße	56	25	12	7		

Erythema nodosum

	✓	0-(+)	(+)	+	++
- OBL große Gefäße	93	5	2		
- Vaskulitis kl. Gef.	19	23	17	41	
- Vaskulitis gr. Gef.	90	7	1	2	
- Fibrinextravasate	69	5	9	17	
- Hämorrhagie	24	5	11	58	2
- Pseudozysten	81	11	4	4	

(ES = Endothelschwellung, OBL = Obliteration)

5.3.2. Vasculitis nodosa

	✓	0-(+)	(+)	+	++	+++
- Septale Gliederung	78		22			
- Lobäre Gliederung		4	22	74		
- Dicke der Septen		2	4	40	45	9
- Fibrosierungsgrad	4		2	94		
- Infiltrationsstärke				16	59	25
- große Gefäße		7	13	80		
- kleine Gefäße			9	91		
- Septen	3	4	11	82		
- kleine Gefäße	1	2	5	92		
- Granulationsgewebe	87	9	2	2		
- Lipophagie Granulome	73	7	13	7		
- Lymphozyten			2	73	25	
- Histiozyten		2	73	25		
- Leukozyten		18	33	24	16	9
- Eosinophile		91	5	4		
- Epitheloidzellen		35	42	16	7	
- Riesenzellen		53	38	9		
- Plasmazellen		97	3			
- Schaumzellen		70	16	9	5	
- Kernstaub		13	11	18	53	5
- Fettnekrose		5	24	16	51	4

Vasculitis nodosa

	0	0 -(+)	(+)	+	++
- ES kleine Gefäße				3	97
- ES große Gefäße		3		2	95
- OBL kleine Gefäße		20	11	18	51
- OBL große Gefäße		44	9	11	36
- Vaskulitis kl. Gef.		9	11	22	58
- Vaskulitis gr. Gef.		20	11	11	58
- Fibrinextravasate		45	5	20	30
- Hämorrhagie		20	2	13	65
- Pseudozysten		11	9	7	73

(ES = Endothelschwellung, OBL = Obliteration)

5.4. Vergleich zwischen den eigenen histopathologischen Ergebnissen

Aus den in den letzten Kapiteln dargestellten Ergebnissen der histopathologischen Untersuchungen kann man im Vergleich zwischen den Krankheitsbildern des Erythema nodosum und der nodösen Vaskulitis eindeutige und weniger eindeutige Unterschiede und natürlich auch Gemeinsamkeiten der beiden Krankheitsbilder herauslesen.

5.4.1. Klare histologische Unterschiede

Die gut nachweisbaren Unterschiede bei der feingeweblichen Untersuchung sind folgende:

- Eine septale Gliederung des Entzündungsinfiltrats kommt beim Erythema nodosum (nur bei 19% auch lobuläre Gliederung erkennbar), eine mehr lobulär orientierte Gliederung bei der nodösen Vaskulitis (septal betonte Gliederung dort nur bei 20% nachweisbar) vor.

- Beim Erythema nodosum ist Kernstaub nur in Ausnahmefällen (4%), Fettnekrosen sind nicht zu sehen. Die Vasculi-

tis nodosa jedoch ist fast immer mit dem Auftreten von Kernstaub (87%) und auch mit Fettnekrosen (95%) verbunden.

- Eine Obliteration und eine Vaskulitis großer Gefäße treten bedeutend häufiger bei der nodösen Vaskulitis als beim Erythema nodosum auf (Obliteration 56% zu 7%; Vaskulitis 80% zu 10% der Präparate).

- Pseudozysten sind bei der nodösen Vaskulitis signifikant häufiger im histologischen Bild zu erkennen (89% zu 19%).

- Die gesamte Ausprägung der entzündlichen Infiltration ist beim Erythema nodosum geringer als bei der nodösen Vaskulitis.

- Der leukozytäre Anteil am Gesamtinfiltrat ist bei der nodösen Vaskulitis höher als beim Erythema nodosum (82% zu 21%).

Daneben gibt es einige Parameter, deren Fehlen im histologischen Bild klar für ein Krankheitsbild spricht:

- Ein fehlende reaktive Fibrosierung spricht für das Erythema nodosum.

- Wenn bei der feingeweblichen Untersuchung keine Leukozyten nachweisbar sind, spricht dies ebenfalls für ein Erythema nodosum.

5.4.2. Weniger deutliche Unterschiede

Weniger deutlich ausgeprägte Unterschiede zwischen den beiden pathologischen Prozessen bestehen bei den folgenden untersuchten Kriterien:

- Die Fibrosierung der bindegewebigen Septen ist bei der nodösen Vaskulitis etwas stärker als beim Erythema nodosum (96% zu 85%).

- Granulationsgewebe kommt beim Erythema nodosum im Vergleich zur nodösen Vaskulitis häufiger vor (26% zu 13%).

- Lipophage Granulome sind bei 27% der Präparate mit der Diagnose nodöse Vaskulitis, jedoch nur bei 11% der Präparate

mit der Diagnose Erythema nodosum nachweisbar.

- Epitheloidzellen kann man bei der Vasculitis nodosa häufiger als beim Erythema nodosum erkennen (65% zu 37%).

- Dasselbe gilt für den Nachweis von Riesenzellen (47% zu 28%).

- Bei dem Vorkommen von Schaumzellen ist nur ein geringer Unterschied zwischen der nodösen Vaskulitis und dem Erythema nodosum zu sehen (30% zu 38%).

- Beim Erythema nodosum ist weniger oft eine Endothelschwellung großer Gefäße zu erkennen (77% zu 97%).

- Fibrinextravasate sind bei der nodösen Vaskulitis häufiger als beim Erythema nodosum vorhanden (55% zu 31%).

5.4.3. Gemeinsamkeiten bei der histologischen Beurteilung

Gemeinsamkeiten der beiden Krankheitsbilder wurden in den folgenden Punkten festgestellt:

- Die Dicke der Septen unterscheidet sich unwesentlich.

- Kleinere Gefäße und kleine Septen im Fettlobulus selbst sind von den pathologischen Reaktionen sowohl bei der nodösen Vaskulitis als auch beim Erythema nodosum immer betroffen.

- Die prozentuale Verteilung von Lymphozyten, Histiozyten, eosinophilen Granulozyten und Plasmazellen im Entzündungsinfiltrat sind bei beiden Erkrankungen gleich.

- Die kleinen Gefäße weisen immer eine Endothelschwellung auf.

- Hämorrhagien kommen in etwa gleich häufig vor.

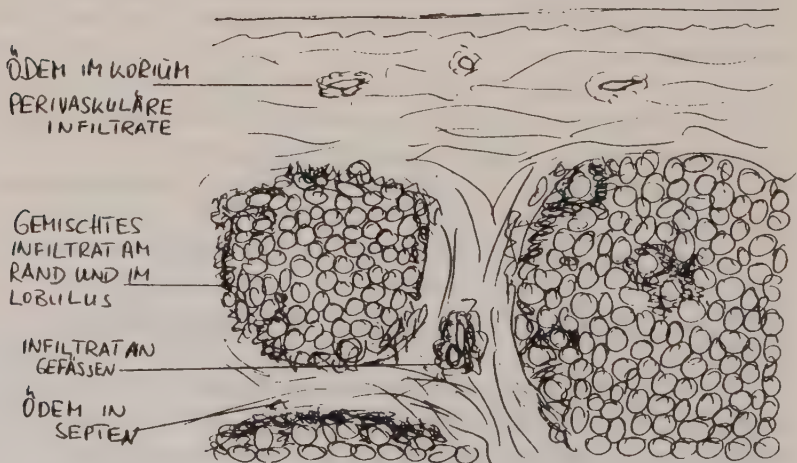
5.5. Beschreibung der typischen feingeweblichen Bilder

Nach der vergleichenden Darstellung der histopathologischen Ergebnisse werden die typischen, feingeweblichen Bilder des Erythema nodosum und der nodösen Vaskulitis beschrieben:

5.5.1. Erythema nodosum

Ein typisches Erythema nodosum sieht mikroskopisch in etwa folgendermaßen aus: Vorwiegend septale Gliederung des Entzündungsinfiltrats, wenige Zellen auch im Fettlobulus selbst an den kleinen Septen zwischen den Fettzellen, Endothelschwellung kleiner und großer Gefäße, geringes perivaskuläres Begleitinfiltrat im oberen und unteren Korium, leukozytär betontes Zellbild im Initialstadium, später gemischtes Infiltrat aus Lymphozyten, Histiocyten, neutrophilen Granulozyten, manchmal auch einige Epitheloidzellen, Riesenzellen und/oder Schaumzellen, keine starke Lipogranulombildung, keine nekrotischen Gewebsbezirke, kein Kernstaub, keine Obliteration und Vaskulitis großer Gefäße, reaktive Fibrosierung nicht allzu stark ausgeprägt, Fibrin- und/oder Erythrozytenextavasate, eventuell einige kleine Pseudozysten.

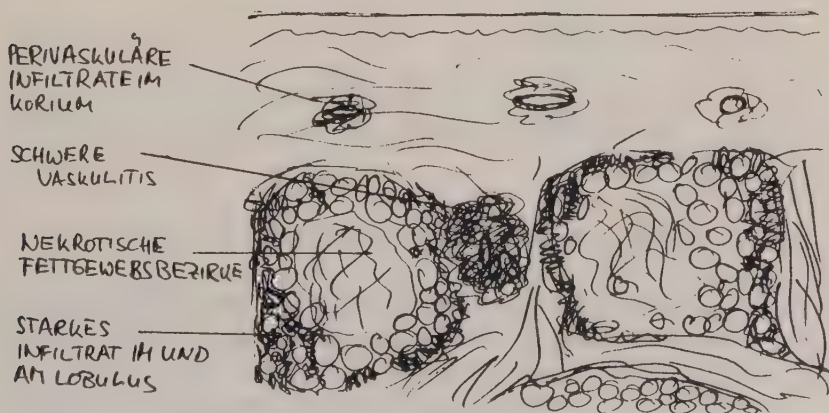
5.5.2. Schematische Darstellung



5.5.3. Nodöse Vaskulitis

Das charakteristische histologische Bild einer nodösen Vaskulitis zeigt sich im histologischen Präparat folgendermaßen: Lobuläre Gliederung der Entzündungszellen mit Verdrängung der Lipozyten durch das Zellinfiltrat oder durch nekrotische Bezirke, große und kleine Gefäße mit Obliteration und schwererer Vaskulitis, manchmal bis hin zur Zerstörung des betroffenen Gefäßes, im Infiltrat neben Lymphozyten, Histiozyten, Epitheloidzellen, Riesenzellen und Schaumzellen ein großer Anteil von neutrophilen Granulozyten, Kernstaub und Fettnekrosezonen deutlich sichtbar, perivaskuläre Gliederung wegen der schweren Entzündungsreaktion nicht mehr zu erkennen, reaktive Fibrosierung stark ausgeprägt, eventuell vollständige Verdrängung der Fettlobuli, durch Bindegewebe Pseudozysten fast immer vorhanden, manchmal sogar einige Ölzysten.

5.5.4. Schematische Darstellung



6.0. Eigene Ergebnisse zur Klinik der Pannikulitiden

Im Anschluß an die Besprechung der Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen werden die klinischen Unterscheidungsmerkmale von Pannikulitiden, wie sie beim eigenen Krankengut gefunden werden konnten, dargestellt. Insgesamt wurden 90 Krankengeschichten von Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München durchgearbeitet.

Zur Einteilung in die verschiedenen Krankheitsgruppen wurden die vorher erhobenen histopathologischen Diagnosen verwendet. Dies dürfte im Gegensatz zur Praxis in dermatologischen Kliniken stehen, in denen gewöhnlich eine histologische Beurteilung nach einer klinischen Verdachtsdiagnose angefordert wird. Im Rahmen dieser Arbeit soll jedoch primär die Möglichkeit untersucht werden, nur durch die histopathologische Untersuchung zu Diagnosen zu kommen. Vor der Darstellung der eigenen klinischen Ergebnisse wird nochmals darauf hingewiesen, daß unterschiedlich ausführliche Krankengeschichten vorhanden waren.

6.1. Erythema nodosum

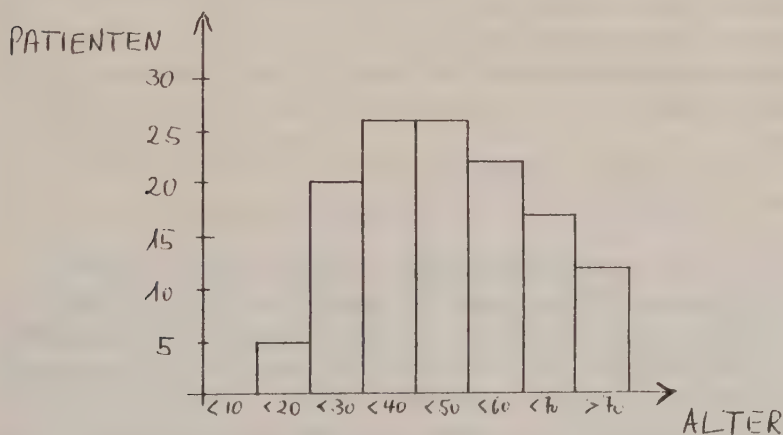
Für das Krankheitsbild des Erythema nodosum ergaben sich bei den 53 vorhandenen eigenen klinischen Akten folgende Ergebnisse:

6.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Über die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Erythema nodosum gibt die unten stehende Tabelle Auskunft. Auch diejenigen Patienten, bei denen nur die histologische Diagnose zu erheben war, wurden mit berücksichtigt.

	männlich	weiblich	gesamt
10 bis 20 Jahre	-	5	5
20 bis 30 Jahre	2	18	20
30 bis 40 Jahre	6	20	26
40 bis 50 Jahre	6	20	26
50 bis 60 Jahre	1	21	22
60 bis 70 Jahre	3	14	17
älter als 70 Jahre	1	11	12
INSGESAMT	19	109	130

Graphische Darstellung der Altersverteilung



Bei der Altersverteilung der Erkrankten fällt ein breiter Gipfel im mittleren Lebensalter um das vierzigste Lebensjahr auf. Das Verhältnis von weiblichen Patienten mit Erythema nodosum zu männlichen Erkrankten beträgt 5.6 zu 1.

6.1.2. Lokalisation der Hautveränderungen

Die Lokalisation der einzelnen Hautveränderungen

beim Erythema nodosum wird ebenfalls mit Hilfe einer Tabelle dargestellt. Dabei waren auch Mehrfachnennungen bei einzelnen Patienten möglich.

	Patienten	Prozente
Unterschenkel beugeseitig	2	4
Unterschenkel streckseitig	24	45
Unterschenkel ohne genaue Lokalisation	21	39
Oberschenkel beugeseitig	-	-
Oberschenkel streckseitig	8	15
Oberschenkel ohne genaue Lokalisation	11	21
Unterarm streckseitig bzw. Handrücken	10	19
Unterarm ohne genaue Lokalisation	3	6
Oberarm streckseitig	3	6
Oberarm ohne genaue Lokalisation	2	4
Rumpf	2	4
Kopf	1	2

(Prozentanteile berechnet im Verhältnis zur Gesamtanzahl von 53 Patienten)

Die Schlußfolgerungen, die man aus der obigen Aufstellung ziehen kann, sind folgende: Bei den untersuchten Patienten aus dem eigenen Krankengut ist der Unterschenkel in 88% der Fälle mit oder ausschließlich von den Knotenausschlägen beim Erythema nodosum betroffen. Wenn man nur die Fälle heranzieht, bei denen eine genauere Lokalisation beschrieben ist, so ist das Verhältnis von streckseitiger zu beugeseitiger Infiltration mit 92% zu 8% sehr eindeutig. Die Oberschenkel waren bei 36%, die Unterarme bei 25%, die Oberarme bei 10%, der Rumpf bei 4% und der Kopf bei 2% der Patienten infiltriert. Auch an den Oberschenkeln und an den Unter- und Oberarmen fiel eine sehr deutliche Betonung des streckseitigen Infiltrats auf. Die Unterarme waren im Vergleich zu den Oberarmen 2,5mal so häufig betroffen.

6.1.3. Größe der Hautinfiltrate

Die jeweilige Ausdehnung der Infiltrate soll ebenfalls durch eine kleine Tabelle dargestellt werden.

		Patienten	Prozente
klein	(bis etwa 0,7 x 0,7 cm)	6	14
mittelgroß	(bis etwa 2,5 x 2,5 cm)	15	35
groß	(bis etwa 7 x 7 cm)	13	30
sehr groß	(größer als 7 x 7 cm)	9	21

(Prozentzahl berechnet im Verhältnis zu den 43 Patienten mit Größenangaben in der Krankengeschichte)

Bei der Beurteilung der Größe der Hautveränderungen ist auffallend, daß es keine deutlichen Häufigkeitsunterschiede für diesen klinischen Parameter, die Ausdehnung der einzelnen Läsionen gibt.

6.1.4. Ulzerationen und Narben

Nur bei 2 Patienten (4%) mit Erythema nodosum sah man eine ältere Narbenbildung als Restzustand früherer Hautveränderungen. Ulzerationen konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

6.1.5. Überwärmung und kontusiformer Aspekt der Läsionen

Bei 4 Patienten (8%) war eine Hyperthermie der Herde an der Haut zu erfühlen. Ein kontusiformer Aspekt der Hautläsionen konnte bei 7 Patienten (13%) gesehen werden.

6.1.6. Druckschmerz der subkutanen Knoten

27 Patienten (51%) wiesen druckschmerzempfindliche Hautveränderungen auf. 3 Patienten (6%) reagierten leicht

auf Druck, während weitere 4 Patienten (7%) keinen Druckschmerz angaben. Bei den anderen 19 Patienten (36%) waren keine Angaben bezüglich dieses Punktes in den Krankengeschichten vorhanden.

6.1.7. Gelenkschwellungen und/oder -schmerzen

Rheumatische Prodromalstadien in Form von Gelenkschwellungen konnten bei 15 Patienten (28%) gefunden werden. In Form von Gelenkschmerzen waren sie bei 12 Patienten (23%) vorhanden.

6.1.8. Krankheitsdauer

Vor der näheren Besprechung dieses Untersuchungspunktes ist erwähnenswert, daß 32 Patienten (60%) stationär und 21 Patienten (40%) ambulant behandelt wurden. Die Therapiedauer wird an Hand einer Tabelle dargestellt:

	Patienten	Prozente
weniger als zwei Wochen	14	26
zwei bis vier Wochen	22	42
vier bis acht Wochen	7	13
länger als acht Wochen	10	19
INSGESAMT	53	100

Ein Großteil der Hautveränderungen (22 Patienten = 42%) heilte in einem Zeitraum von zwei bis vier Wochen ab. Jedoch wurden auch längerfristige Erkrankungen mit einer Dauer von über zwei Monaten hinaus bei 10 Patienten (19%) gesehen.

6.1.9. Vorstellung der eigenen Patienten mit Bezug zur jeweiligen Ätiologie

Um genauere Erkenntnisse über die Ätiologie des Erythema nodosum zu bekommen, sollten weiterführende Labor-, Röntgen- und sonstige Untersuchungen durchgeführt werden. Leider waren weitere Befunde nicht bei allen eigenen Patienten mit Erythema nodosum vorhanden. Die einzelnen Fälle werden jetzt kurz dargestellt und auf die mögliche Ursache des Krankheitsbildes hingewiesen. Dabei werden folgende Termini - bewiesen, wahrscheinlich, wenig wahrscheinlich und unklar - bei der Beurteilung der Ätiologie des Erythema nodosum verwendet.

(Verwendete Abkürzungen: BKS = Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, ASL = Antistreptolysintiter, LE = Lupus erythematodes, DIF = direkte Immunfluoreszenz, KBR = Komplementbindungsreaktion, ANA = antinukleäre Antikörper, HNO = Hals - Nasen - Ohren,)

--Patient 1: 31-jähriger Mann, Beginn vor sieben Wochen mit rheumaartigen Schmerzen in den Gelenken, BKS 28/57, Tuberkulintest: 1:1000 positiv, keine Sarkoidose, α -2-Globulin 13% relativ,

-Ursache: Alte Tuberkulose, wenig wahrscheinlich.

--Patient 2: 11-jähriges Mädchen, seit sechs Wochen an den Streckseiten der Arme, Adipositas, BKS 20/48, keine Lues, kein LE - Faktor nachweisbar, im Differentialblutbild 10% atypische Blasten,

-Ursache: paraneoplastisches Syndrom, wenig wahrscheinlich.

--Patient 3: 35-jährige Frau, seit zwei Jahren rezidivierend, jetzt Beginn nach einer Angina, keine Adipositas, BKS 6/19, ASL schwach positiv, Tuberkulintest 1:10000 negativ, keine Sarkoidose, HNO: kein Anhalt für einen Fokus, im Stuhl: Candida albicans, schlechter Allgemeinzustand,

-Ursache: Streptokokkeninfekt, wahrscheinlich.

--Patient 4: 26-jährige Frau, vor einem Jahr Erythema nodosum nach gynäkologischer Operation, Adipositas, Latex -

- Agglutinationstest negativ, BKS 15/40, Waaler-Rose-Test negativ, ASL 1:500 bis 1:625, C-reaktives Protein negativ, LE - Immunfluoreszenz negativ, keine Tuberkulose, keine Sarkoidose, keine Rheumafaktoren,
-Ursache: Streptokokkeninfekt, wahrscheinlich.
- Patient 5: 47-jährige Frau, schmerzhaftes Knoten acht Tage nach einer Angina, BKS 80/108, Tuberkulintest 1:10000 positiv, mehrere Medikamente (nicht näher bezeichnet),
-Ursache: unklar.
- Patient 6: 51-jährige Frau, rezidivierendes Auftreten mit wechselnden Lokalisationen am Ober- und Unterschenkel, BKS 7/20, Waaler-Rose-Test leicht positiv, C-reaktives Protein schwach positiv, schlechter Allgemeinzustand,
-Ursache: unklar.
- Patient 7: 39-jähriger Mann, Allgemeinzustand schlecht, BKS 110/140, Zytostatika wegen Morbus Hodgkin (Endoxan),
-Ursache: paraneoplastisches Syndrom, wenig wahrscheinlich.
- Patient 8: 40-jähriger Mann, seit zwei Jahren Knoten auch an den Waden,
-Ursache: unklar.
- Patient 9: 63-jährige Frau, kein Anhalt auf einen Fokus, keine Medikamente,
-Ursache: unklar.
- Patient 10: 62-jährige Frau, neben Knoten auch ältere Narben sichtbar, BKS 54/98, Latex-Agglutininintest negativ, γ -Globuline 27% relativ, LE-Faktor negativ, keine Hepatitis B, DIF: negativ, keine Temperaturerhöhung, Zustand nach Thorakoplastik wegen Tuberkulose,
-Ursache: alte Tuberkulose, wenig wahrscheinlich.
- Patient 11: 31-jährige Frau, akut seit vier Tagen bestehende Knoten, BKS 60/97, Tuberkulintestung 1:100 positiv, C - reaktives Protein stark positiv, Rheumafaktoren negativ, Leukozytose 13800, nach einer Woche wieder normal,
-Ursache: Infekt, wenig wahrscheinlich.
- Patient 12: 38-jährige Frau, keine Einschmelzungstendenz

der Knoten, keine Angina, BKS 100/130, Tuberkulintest Anergie, Sarkoidose: Bei Mediastinoskopie typische Lymphknoten, röntgenologisch Rückbildung der Hilusvergrößerung im Thoraxbild,

-Ursache: Sarkoidose, bewiesen.

--Patient 13: 53-jährige Frau, Adipositas, BKS 16/32, Medikamente: Tofranil, Saroten wegen einer klimakterischen Depression, Verdacht auf Sarkoidose der Leber (pathologisches Enzymmuster),

-Ursache: Sarkoidose, wenig wahrscheinlich.

--Patient 14: 27-jährige Frau, akutes Auftreten von multiplen Knoten, BKS 95/125, Waaler-Rose-Test negativ, ASL 1:600, Leukozytose 12400, Latexagglutinationstest negativ, Röntgen Thorax und Tomogramm: Hiluslymphome,

-Ursache: Löfgrensyndrom, bewiesen.

--Patient 15: 36-jährige Frau, vor drei Wochen Fieber, Muskel- und Gelenkbeschwerden, BKS 30/60, ASL 1:400, Tuberkulintest 1:1000 negativ, keine Medikamente, keine Rheumafaktoren, Zahn 37 als dentogener Fokus, Fieber, Hauttestung mit Bakterien: positiv,

-Ursache: Streptokokkeninfekt, bewiesen.

--Patient 16: 68-jährige Frau, Lungentuberkulose vor Jahren, jetzt öfters Knoten mit Fieberschüben,

-Ursache: alte Tuberkulose, wenig wahrscheinlich.

--Patient 17: 74-jährige Frau, bullöses Pemphigoid seit vier Jahren, BKS 50/70, Yersinien-KBR negativ, ASL größer als 1:200, Tuberkulintest 1:1000 positiv, Medikamente gegen Diabetes und wegen Herzinsuffizienz, DIF: vereinbar mit Immunkomplexvaskulitis, keine erhöhten Titerwerte gegen Thyphus, Parathyphus, Bruzellose, Toxoplasmose, Listeriose, Mykoplasmaose,

-Ursache: Streptokokkeninfekt, wahrscheinlich.

--Patient 18: 47-jährige Frau, BKS 17/38, nach Abheilung 9/19, Abusus von bromhaltigen Sedativa, Bromidspiegel 1015 mg deutlich erhöht, 10 Tage nach Absetzen der Sedativa

Verschwinden der nodösen Erytheme,

-Ursache: Bromhaltige Medikamente, bewiesen.

--Patient 19: 30-jähriger Mann, Haarzelleukämie, Leukozyten: 3000, Thrombozyten: 25000,

-Ursache: paraneoplastisches Syndrom, wenig wahrscheinlich.

--Patient 20: 30-jähriger Mann, keine Adipositas, Latexagglutinationstest negativ, BKS 8/16, Waaler-Rose-Test negativ, Yersinien-KBR negativ, ASL negativ, DIF: negativ, Tuberkulinhyperergie bis 1:100000, fragliche Mesenterialtuberkulose,

-Ursache: Tuberkulose, wahrscheinlich.

--Patient 21: 43-jährige Frau, Latexagglutinationstest negativ, BKS 8/19, C-reaktives Protein negativ, ASL negativ, ANA negativ, keine Pankreaserkrankung,

-Ursache: unklar.

--Patient 22: 40-jährige Frau, Adipositas, starke Akrozyanose, BKS 120/145, Tuberkulintest negativ, α -2-Globuline erhöht, keine Rheumafaktoren, C-reaktives Protein stark positiv, DIF: positiv, viele Medikamente: Neuro-Fortramin retard, Glyvenol, Colfarit, Venuroton, Amuno, Dolviran, nach Absetzen der Medikamente Rückbildung der nodösen Erytheme,

-Ursache: Medikamente, wahrscheinlich.

--Patient 23: 46-jährige Frau, Latextest negativ, BKS 50/96, Yersinien-KBR negativ, ASL negativ, Tuberkulintest hyperergisch, Pankreas ohne pathologischen Befund, initial bis 39,0 Grad Fieber, Medikamente (nicht näher bezeichnet),

-Ursache: unklar.

--Patient 24: 69-jährige Frau, BKS 17/45, ASL positiv, Tuberkulintest negativ, keine Pankreaserkrankung, ANA negativ, vor drei Wochen grippaler Infekt,

-Ursache: Infekt, wahrscheinlich.

--Patient 25: 56-jährige Frau, BKS 100/130, Yersinien-KBR negativ, ASL 1:500, Tuberkulintest negativ, keine Medikamente, keine Kolitis ulzerosa, keine Sarkoidose, keine

- Rheumafaktoren, initial Fieber bis 38,5 Grad, keine ANA, keine zirkulierenden Immunkomplexe, DIF negativ,
-Ursache: Streptokokkeninfekt, wahrscheinlich.
- Patient 26: 55-jährige Frau, vor zwei Wochen fieberhafte Angina,
-Ursache: Infekt, wenig wahrscheinlich.
- Patient 27: 70-jährige Patientin, DIF positiv,
-Ursache: unklar.
- Patient 28: 42-jährige Frau, Sweetsyndrom, BKS 20/46, ASL 1:1200, Rhinopharyngitis chronica, Fieber (38,4 Grad), Leukozyten 16400, DIF: positiv,
-Ursache: Streptokokkeninfekt, bewiesen.
- Patient 29: 83-jährige Frau, gleichzeitig Erysipel, BKS 78/106, ASL 1:300, C-reaktives Protein stark positiv, Medikamente: Chinin, Azetylsalizylsäure, Rheumafaktoren negativ, Fieber,
-Ursache: unklar.
- Patient 30: 50-jährige Frau, BKS 52/83, C-reaktives Protein deutlich positiv, ASL 1:200, keine Rheumafaktoren, keine zirkulierenden Immunkomplexe, DIF positiv, Fieber bis 39,5 Grad, Yersinien-KBR positiv: Yersinia enterocolitica O - Gruppe I (O-Ag) 1:1280, (Lbd-Ag) 1:5120,
-Ursache: Infektion mit Yersinia enterocolitica, bewiesen.
- Patient 31: 65-jährige Frau, BKS 10/25, vor fünf Jahren Ovariektomie mit darauffolgenden nodösen Erythemen, kein Durchfall, kein Fieber,
-Ursache: unklar.
- Patient 32: 56-jährige Frau, Waaler-Rose-Test negativ, LE-Zelltest negativ, Tuberkulintest 1:1000 positiv, ASL negativ, Rheumafaktoren negativ, Varikosis am Unterschenkel,
-Ursache: alte Tuberkulose, wenig wahrscheinlich.
- Patient 33: 31-jährige Patientin, keine Medikamente,
-Ursache: unklar.
- Patient 34: 18-jährige Frau, keine begleitende Allgemeinerkrankung, Medikamente: hormonelles Kontrazeptivum (Se-

- quilor), Tuberkulintest 1:1000 negativ,
- Ursache: Kontrazeptivum, wenig wahrscheinlich.
- Patient 35: 59-jährige Frau, keine Adipositas, BKS 14/30,
- Ursache: unklar.
- Patient 36: 55-jährige Frau, keine Sarkoidose, kein Morbus Crohn, Medikamente: Aldurox, Vitalon, Lasix, Ferro 66, DIF: positiv, Hämodialyse wegen Niereninsuffizienz,
- Ursache: Medikamente, wenig wahrscheinlich.
- Patient 37: 42-jährige Frau, BKS 50/86, ASL 1:120, Fieber von 38,8 Grad, keine Rheumafaktoren, DIF: schwach positiv, Melanom an der Vulva, häufig Chemotherapie,
- Ursache: paraneoplastisches Syndrom, wenig wahrscheinlich.
- Patient 38: 48-jährige Frau, BKS 5/19, öfters Aspirin-tabletten,
- Ursache: unklar.
- Patient 39: 52-jährige Frau, BKS 120/139, C-reaktives Protein negativ, Yersinien-KBR negativ, ASL 1:1200 stark positiv, Halsinfekt vor 3 Wochen, Fieber bis 39 Grad, Leukozytose 14200, C3, C4 Gesamtkomplement diskret erhöht, keine zirkulierenden Antikörper, DIF: positiv,
- Ursache: Streptokokkeninfekt, bewiesen.
- Patient 40: 18-jährige Frau, BKS 23/55, nach Kontrolle 6/13, ASL 1:500 positiv, Tonsillektomie vor etwa einem Jahr, LE-Faktor negativ, kein Fieber, Penicillinmedikation,
- Ursache: Streptokokkeninfekt, wahrscheinlich.
- Patient 41: 21-jährige Frau, ASL normal, DIF: negativ, kein Infekt vorausgehend, kein Fieber,
- Ursache: unklar.
- Patient 42: 47-jähriger Mann, keine serologischer Anhalt für eine Infektion, HNO-Konsil: kein Hinweis auf einen Fokus,
- Ursache: unklar.
- Patient 43: 26-jähriger Mann, seit vier Wochen Schwellung und Schmerzen im linken Fuß, dort auch Knotenausschlag,

Fieber von 39 Grad, Adipositas per magna, BKS 95/130, Yersinien-KBR negativ, Röntgen Thorax: Morbus Boeck I. Stadium, Röntgen Hände: ohne Befund, keine Augenbeteiligung,

-Ursache: Löfgrensyndrom, bewiesen.

--Patient 44: 39-jährige Frau, zehn Tage vor Knoten Fieber, Krankheitsgefühl und Schmerzen im Unterschenkelbereich, BKS 39/68, Yersinien-KBR negativ, keine Sarkoidose, Röntgen Thorax: ohne Befund, Tuberkulintest 1:100 bis 1:1000 negativ, C-reaktives Protein deutlich positiv, Antistaphylolysintiter 0,2 I.E., ASL 1:120 negativ, klinisch Sweetssyndrom,

-Ursache: Sweetssyndrom, wahrscheinlich.

--Patient 45: 34-jährige Frau, BKS 13/35, Yersinien-KBR negativ, C-reaktives Protein negativ, Antistaphylolysintiter 0,4 I.E., ASL 1:120, keine positiven serologischen Anhaltspunkte, keine Rheumafaktoren, Röntgen Thorax: negativ, DIF: positiv,

-Ursache: unklar.

--Patient 46: 34-jährige Frau, vor sechs Wochen grippaler Infekt mit Tonsillitis, keine antinukleären Antikörper, BKS 120/135, Waaler-Rose-Test negativ, ASL 1:600 positiv, Latex-Test negativ, DIF: positiv,

-Ursache: Streptokokkeninfekt, bewiesen.

--Patient 47: 53-jährige Frau, Varikosis an beiden Beinen, BKS 30/72, ASL 1:1250 stark positiv, DIF: positiv,

-Ursache: Streptokokkeninfekt, bewiesen.

--Patient 48: 40-jährige Frau, BKS 50/80, ASL 1:600, Leukozyten 12100, bakterieller Abstrich von Nase und Rachen Staphylokokken, Streptokokken der Gruppe A, DIF: positiv, Röntgen Thorax: ohne Befund, Fokussuche: Gynäkologisch und ophthalmologisch ohne Befund, HNO: Özäna, Antistaphylolysintiter 0,25 I.E., keine Kryoglobuline, Prüfung auf zelluläre Immunität (Intrakutaner Immunstatus): positive Reaktion auf F1-Streptokokken, Hauterscheinungen

- verschwanden nach fünftägiger Penicillintherapie,
-Ursache: Streptokokkeninfekt, bewiesen.
- Patient 49: 20-jährige Frau, BKS 50/80, ASL 1:300, C-reaktives Protein stark positiv, HNO: chronische Tonsillitis, keine Rheumafaktoren, Fieber Antistaphylokokkussintiter negativ, drei Wochen vor stationärer Aufnahme Magen-Darm-Infektion, leichtes Fieber, Therapie mit salizylat- und phenylbutazonhaltigen Tabletten, danach Erythembildung,
-Ursache: Medikamente, wahrscheinlich.
- Patient 50: 34-jährige Frau, BKS 19/41, ASL normal, DIF: positiv,
-Ursache: unklar.
- Patient 51: 41-jährige Frau, Medikamente: Novothyral, leichtes Fieber,
-Ursache: unklar.
- Patient 52: 29-jährige Frau, DIF: positiv,
-Ursache: unklar.
- Patient 53: 27-jährige Frau, kein Fieber, Medikamente; manchmal Spasmo-Cibalgin, keine Sarkoidose,
-Ursache; unklar.

6.1.10. Tabelle zu den einzelnen pathogenetischen Ursachen

Die möglichen pathogenetischen Ursachen werden nochmals in Form einer Tabelle zusammengefaßt. Dabei werden die am Anfang der Patientenvorstellung dargestellten vier Abstufungen der Wahrscheinlichkeit der auslösenden, ätiologischen Faktoren verwendet: bewiesen, wahrscheinlich, wenig wahrscheinlich und unklar. Desweiteren werden in Klammern die Nummern der einzelnen Patienten aufgeführt:

Unklare Fälle:

19 36%

(5,6,8,9,21,23,27,29,31,33,35,38,
42,45,50,51,52,53)

Streptokokkeninfekt:	11 Patienten = 21%
	bewiesen: (15,28,39,46,47,48)
	wahrscheinlich: (3,4,17,25,40)
Medikamente:	5 Patienten = 9%
	bewiesen: (19)
	wahrscheinlich: (22,49)
	wenig wahrscheinlich: (34,36)
Sarkoidose:	4 Patienten = 8%
	bewiesen: (12,14,43)
	wenig wahrscheinlich: (13)
	Davon: Löfgrensyndrom: (14,43) = 4%
Paraneoplastisches Syndrom:	4 Patienten = 7%
	wenig wahrscheinlich: (2,7,19,37)
Alte Tuberkulose:	4 Patienten = 7%
	wenig wahrscheinlich: (1,10,16,32)
Unklarer Infekt:	3 Patienten = 6%
	wahrscheinlich: (24)
	wenig wahrscheinlich: (11,26)
Yersiniose:	1 Patient = 2%
	bewiesen: (30)
Tuberkulose:	1 Patient = 2%
	wahrscheinlich: (20)
Sweetsyndrom:	1 Patient = 2%
	wahrscheinlich: (44)

6.1.11. Befunde der direkten Immunfluoreszenz

Als wichtig erscheint es uns, nochmals auf die Befunde der direkten Immunfluoreszenz beim Erythema nodosum zurückzukommen, die bei einigen Patienten, die in den letzten Jahren erkrankten, durchgeführt wurden. Insgesamt wurden die Hautbiopsien von 18 Patienten mit dieser Technik untersucht. Dabei ergab sich bei 14 Patienten (78%) ein positives Resultat: Immunkomplexvaskulitis oder vereinbar mit Immunkomplexvaskulitis. Vier Patienten (22%; Patientennummern: 10,20,25,41) boten einen negativen Befund. Die einzelnen positiven Ergebnisse der immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchung werden kurz mit der Angabe der Patientenummer angeführt:

(Gf = Gefäße)

- (17,45) C3 an Gfwand
- (22) C3, IgM, Fibrin, C1q im Gfbereich
- (27) C3, C1q, Fibrin perivaskulär
- (28) IgM +, C3 ++ um Gf
- (30) IgG, IgM perivaskuläre Ablagerungen
- (36) IgG um Gf, C1q und Fibrin schwach um Gf
- (37) Komplement an Gf
- (39) IgM linear und feingranulär, C3 feingranulär um Gf
- (46) C3 um Gf
- (47) Fibrin, C3 um Gf
- (48,52) C3 entlang Gf
- (50) IgM, C3, Fibrin an Gf

6.1.12. Vorstellung einer Patientin mit der Diagnose Erythema nodosum migrans

Neben den 53 Patienten mit Erythema nodosum konnte bei einer Patientin die Diagnose Erythema nodosum migrans

gestellt werden. Der Verlauf der Erkrankung und die Befunde werden kurz vorgestellt:

- 52-jährige Patientin. Die Frau wurde angeblich acht Wochen vor der Aufnahme in die dermatologische Klinik von einem Insekt gestochen. 14 Tage später kam es zu einer druckschmerzhaften Schwellung und einer Rötung am Bein, denen eine Knotenbildung folgte. Nach einer Penicillinbehandlung über zwei Wochen verschwand der Knoten nicht.

Hautbefund: am rechten vorderen Oberschenkel ist eine 13 x 13 cm große, rötlich-livide, knotige Veränderung zu sehen. Diese ist im Zentrum auf einer Fläche von 9 x 9 cm bläulichweiß abgeheilt. Der 4 cm breite entzündliche Bezirk ist nicht hypertherm und schuppt nicht.

Krankheitsdauer insgesamt bis zur Entlassung (Knoten noch vorhanden): sechs Monate.

Fokussuche: Die HNO-ärztliche, die gynäkologische und die zahnärztliche Untersuchung ergab keinen Hinweis auf einen Entzündungsherd. Auch eine Röntgenaufnahme des Thorax erbrachte keinen pathologischen Befund. Weitere Untersuchungen: BKS 16/35, DIF: negativ, Serologie auf Zeckenencephalitis negativ.

Die Patientin wurde zweimal biopsiert. Ein Präparat (81/8650) zeigte das Bild eines Erythema nodosum. Bei der Beurteilung des anderen Präparats (81/9305) konnte man eine Lipogranulombildung, also histopathologische Zeichen einer Pannikulitis im dritten Stadium, feststellen.

6.2. Vasculitis nodosa

Die zweite große Gruppe aus dem breitgefächerten Formenkreis der Pannikulitiden stellen Erkrankungen dar, die unter dem Begriff Vasculitis nodosa eingeordnet werden können. Diese Gruppe ist sowohl klinisch als auch histologisch gut vom Erythema nodosum abgegrenzt. Zur Einteilung wurde ebenfalls die vor der Bearbeitung der Krankengeschichten erhobene histologische Diagnose verwendet.

Insgesamt konnten 30 Krankengeschichten von Patienten mit der Diagnose einer nodösen Vaskulitis durchgearbeitet werden.

Bei drei dieser dreißig Patienten konnte man die klinische Diagnose eines Erythema induratum BAZIN stellen. Diese Fälle sind wegen ihrer großen Ähnlichkeit mit der Vaskulitis nodosa in Bezug auf die Lokalisation der Hautveränderungen, die Ulzerationsneigung und in Bezug auf andere klinische Parameter mit in die folgenden Tabellen der klinischen Untersuchungsergebnisse einbezogen.

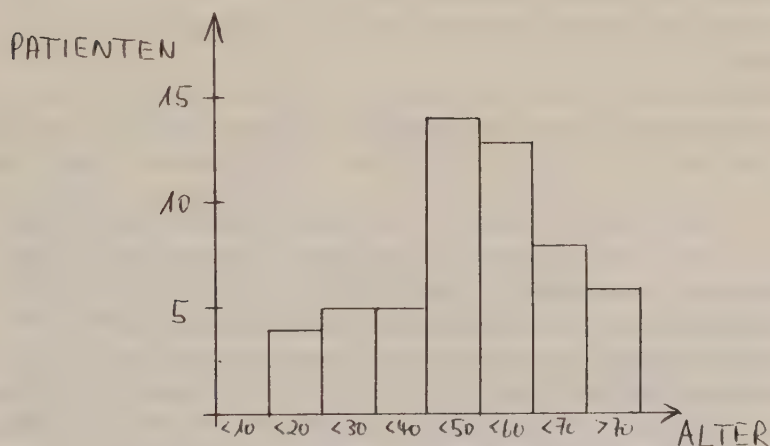
6.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

In der Gesamtzahl der 55 Patienten sind auch diejenigen enthalten, bei denen die Diagnose aufgrund der Histologie ohne weitere klinische Informationen gestellt wurde.

	männlich	weiblich	gesamt
10 bis 20 Jahre	1	3	4
20 bis 30 Jahre	2	3	5
30 bis 40 Jahre	3	2	5
40 bis 50 Jahre	3	11	14
50 bis 60 Jahre	4	9	13
60 bis 70 Jahre	1	7	8
älter als 70 Jahre	2	4	6
INSGESAMT	16	39	55

Unten folgt eine graphische Darstellung der Altersverteilung.

Altersverteilung



Bei der nodösen Vaskulitis fällt ein Altersgipfel der Erkrankten um 55 Jahre auf. Das Verhältnis von kranken Männern zu Frauen beträgt 1 zu 2,4.

6.2.2. Lokalisation der Hautveränderungen

Die Lokalisation der entzündlichen Stellen auf der Körperoberfläche wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Wie beim Erythema nodosum waren auch hier Mehrfachnennungen möglich:

	Patienten	Prozente
Unterschenkel beugeseitig	13	43
Unterschenkel streckseitig	3	10
Unterschenkel ohne genaue Lokalisation	14	47
Oberschenkel beugeseitig	-	-

	Patienten	Prozente
Oberschenkel streckseitig	1	3
Oberschenkel ohne genaue Lokalisation	6	20
Unterarm streckseitig bzw. Handrücken	1	3
Unterarm ohne genaue Lokalisation	5	17
Oberarm ohne genaue Lokalisation	5	17
Rumpf	4	13
Kopf	-	-

(Prozentzahl berechnet im Verhältnis zur Gesamtzahl von 30 Patienten)

Bei allen Patienten mit einer nodösen Vaskulitis waren die Unterschenkel mit in den pathologischen Entzündungsprozeß einbezogen. Eine deutliche Betonung der Beugeseiten am Unterschenkel konnte nachgewiesen werden (81% beugeseitig, 19% streckseitig). Daneben waren bei 23% der Patienten der Oberschenkel, bei 20% der Patienten der Unterarm, bei 17% der Patienten der Oberarm und bei 13% der Patienten auch der Rumpf infiltriert. Die untere Extremität ist bei der nodösen Vaskulitis fast dreimal häufiger als die obere Extremität betroffen.

6.2.3. Ausdehnung der subkutanen Knoten

Die Ausdehnung der Läsionen an der Haut wird mit Hilfe einer Tabelle genauer aufgeschlüsselt:

	Patienten	Prozente
klein (0,7 cm x 0,7 cm)	6	23
mittelgroß (2,5 cm x 2,5 cm)	13	50
groß (7 cm x 7 cm)	3	12
sehr groß (größer als 7 cm x 7 cm)	4	15

(Prozente berechnet im Verhältnis zu den 26 Patienten mit Größenangaben in der Krankengeschichte)

Die Hautveränderungen bei der Vasculitis nodosa sind in der Mehrzahl klein bis mittelgroß (73%). Sehr große Infiltrate kommen nur bei 15% der Patienten vor.

6.2.4. Ulzerationen und Narben

Bei 12 Patienten (40%) waren frische Ulzerationen mit meist eitrig belegten Geschwüren nachweisbar. Alte Narben von früheren Krankheitsschüben konnten bei 9 Patienten (30%) gesehen werden.

6.2.5. Hyperthermie und kontusiformer Aspekt

Überwärmte Krankheitsherde waren nur bei einem Patienten (3%) zu erfühlen. Dagegen kamen hypotherme Knoten bei 3 Patienten (10%) vor. Ein kontusiformer Aspekt der subkutanen Knoten konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

6.2.6. Druckschmerzhaftigkeit der Hautveränderungen

Nur bei 7 Patienten (23%) waren druckschmerzhafte Knoten vorhanden. Bei einem dieser sieben Patienten war der Schmerz nur sehr gering ausgeprägt.

6.2.7. Gelenkschwellung und/oder -schmerzen

Diese Vorstadien der Erkrankung konnten bei der nodösen Vaskulitis in Bezug auf die Gelenkschmerzen nicht nachgewiesen werden. 3 Patienten (10%) hatten dem Krankheitsschub zeitlich vorausgehende Gelenkschwellungen.

6.2.8. Erkrankungszeit

Die jeweilige Dauer der Erkrankung wird in einer Tabelle zusammengefaßt:

	Patienten	Prozente
weniger als zwei Wochen	3	10
zwei bis vier Wochen	9	30
vier bis acht Wochen	7	23
länger als acht Wochen	11	37
INSGESAMT	30	100

Ungefähr gleich viel Patienten wurden ambulant wie stationär behandelt. Die Mehrzahl der Hautveränderungen bestand längere Zeit ab einem Monat bis hin zu jahrelangen rezidivierenden Verläufen (18 Patienten = 60%). Nur 3 Patienten (10%) wiesen eine sehr kurze Krankheitsdauer von weniger als zwei Wochen auf.

6.2.9. Vorstellung der einzelnen Patienten mit möglicher Ätiologie

Um die mögliche Ätiologie der einzelnen Erkrankten besser darstellen zu können, werden die weiterführenden diagnostischen Untersuchungen der einzelnen Patienten getrennt aufgeführt. Wie beim Kapitel mit den an Erythema nodosum Erkrankten werden auch hier die Abstufungen bewiesen, wahrscheinlich, wenig wahrscheinlich und unklar verwendet.

(Abkürzungen: BKS = Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, DIF = Direkte Immunfluoreszenz, ANA = Antinukleäre Antikörper, ASL = Antistreptolysintiter, LE = Lupus erythematoses, KBR = Komplementbindungsreaktion)

--Patient 1: 53-jährige Frau, Varikosis, BKS 40/75, keine Rheumafaktoren, keine Sarkoidose, Leukozytose bis 15300, ANA negativ, Tuberkulintest 1:1000 positiv, Röntgen Tho-

- rax: alte spezifische Schwielen,
-Ursache: Alte Tuberkulose, wahrscheinlich.
- Patient 2: 48-jährige Frau, keine internen Erkrankungen,
Medikamente: Schlaf-, Schmerztabletten,
-Ursache: unklar.
- Patient 3: 70-jährige Frau, BKS 50/70, Leukozyten 9700,
Tuberkulintest 1:1000 positiv, keine Sarkoidose, keine
Tuberkulose, keine Rheumafaktoren, DIF: negativ, ANA:
homogen positiv,
-Ursache: unklar.
- Patient 4: 32-jährige Frau, BKS 10/29, ASL 1:400, γ -
Globuline 24% relativ, vor fünf Wochen Harnwegsinfekt,
-Ursache: Infekt, wenig wahrscheinlich.
- Patient 5: 43-jähriger Mann, Adipositas, BKS 40/60, γ -
Globuline erhöht, Tuberkulintest 1:1000 positiv,
-Ursache: unklar.
- Patient 6: 59-jähriger Mann, BKS 10/32, ASL 1:150,
-Ursache: unklar.
- Patient 7: 53-jährige Frau, Röntgen Thorax vor einem Jahr
ohne Befund, BKS 4/8, ASL positiv, nach Kontrolle wieder
negativ, keine Tuberkulose in der Anamnese, Tuberkulintest
1:1000 positiv,
-Ursache: unklar.
- Patient 8: 44-jährige Frau, BKS 20/50, Waaler-Rose-Test
negativ, ASL negativ, C-reaktives Protein schwach positiv,
Tuberkulintest 1:1000 positiv nach 48 Stunden, Röntgen
Thorax: altes, verkalktes Tuberkulom in der linken Lungen-
hälfte,
-Ursache: Alte Tuberkulose, wahrscheinlich.
- Patient 9: 65-jährige Frau, vor 14 Jahren Mammaablatio
links,
-Ursache: unklar.
- Patient 10: 42-jährige Frau, BKS 21/39, Yersinien-KBR ne-
gativ, Morbus Crohn (endoskopisch gesichert), Knotenbil-
dung bei erneuten Durchfällen, Fieber,

- Ursache: Morbus Crohn, warscheinlich.
- Patient 11: 70-jähriger Mann, Adipositas,
 - Ursache: unklar.
- Patient 12: 59-jähriger Mann, BKS 10/20, keine Tuberkulose, DIF: positiv,
 - Ursache: unklar.
- Patient 13: 53-jährige Frau, Bromidspiegel schwankend zwischen 20 und 50 mg/l (normal 3,5 mg/l), Adipositas, BKS 25/55, ASL 1:200, Latextest negativ, Yersinien-KBR negativ, keine Tuberkulose, Tuberkulintest 1:1000 positiv, C - reaktives Protein deutlich positiv, kein Befund bei der gastroenterologischen und gynäkologischen Untersuchung,
 - Ursache: Medikamente (bromhaltige Mittel), wahrscheinlich.
- Patient 14: 19-jährige Frau, BKS 5/20,
 - Ursache: unklar.
- Patient 15: 49-jährige Frau, BKS 27/66, Yersinien-KBR negativ, ASL 1:150, keine Medikamente, DIF: negativ, kein Halsinfekt, vor vier Jahren Lungentuberkulose,
 - Ursache: alte Tuberkulose, wenig wahrscheinlich.
- Patient 16: 47-jähriger Mann,
 - Ursache: unklar.
- Patient 17: 71-jährige Frau, Knoten nach Absetzen von Medikamenten (Pyritinol) deutlich rückläufig,
 - Ursache: Medikamente, wahrscheinlich.
- Patient 18: 50-jähriger Mann, keine Adipositas, Akrozyanose, BKS 30/55, ASL 1:200, C-reaktives Protein deutlich positiv, kein Fieber, Komplement C3 im Serum erhöht, γ -Globuline erhöht, keine ANA, Röntgen Thorax: ohne Befund, klinisch: Endangitis obliterans wegen begleitender Raynaudsymptomatik,
 - Ursache: unklar.
- Patient 19: 83-jährige Frau, Adipositas, BKS 7/18, Yersinien-KBR negativ, C-reaktives Protein negativ, ANA schwach positiv, Röntgen Thorax: kein Befund,

- Ursache: unklar.
- Patient 20: 63-jährige Frau, Adipositas, BKS 29/57, Rheumaserologie negativ, kein Fieber, DIF: positiv, Medikamente: Amuno, Digitalis, Varikosis, kein Befund bei gynäkologischer Untersuchung, KBR negativ für Toxoplasmose, Mykoplasmen, Ornithosen,
 - Ursache: Medikamente, wenig wahrscheinlich.
- Patient 21: 52-jähriger Mann, Adipositas, BKS 17/42, Waa-ler-Rose-Test negativ, ASL negativ, C-reaktives Protein negativ,
 - Ursache: unklar.
- Patient 22: 59-jährige Frau, kein Fieber, Rheumaserologie negativ, DIF: negativ,
 - Ursache: unklar.
- Patient 23: 26-jähriger Mann, BKS 9/19, Yersinien-KBR negativ, ASL 1:160, keine Medikamente, HNO: kein Fokus, kein Fieber, Thorax Röntgen ohne Befund, DIF: positiv, C - reaktives Protein negativ,
 - Ursache: unklar.
- Patient 24: 79-jährige Patientin, vor 35 Jahren Hauttuberkulose, Medikamente: Novodigal, kein Fieber, Röntgen Thorax: alte spezifische Infiltrate, Tuberkulintest 1:1000 positiv, DIF: positiv,
 - Ursache: alte Tuberkulose, wahrscheinlich.
- Patient 25: 42-jährige Frau, BKS 3/6, ASL normal, Röntgen Thorax: ohne Befund, ANA negativ, Tuberkulintest 1:1000 positiv, DIF: positiv,
 - Ursache: unklar.
- Patient 26: BKS 10/36, ASL negativ, Yersinien-KBR negativ, Röntgen Thorax: ohne Befund, keine Allergie auf Medikamente,
 - Ursache: unklar.
- Patient 27: 24-jähriger Mann, Akrozyanose nach distal zunehmend, BKS 5/13, DIF: positiv,
 - Ursache: unklar.

6.2.10. Tabelle zu den einzelnen pathogenetischen Ursachen

Die ätiologisch wichtigen Faktoren werden mit den bei Punkt 6.2.9. beschriebenen Abstufungen und der Patientennummer noch einmal in Form einer Aufstellung zusammengefaßt:

Unklare Fälle: 18 Patienten = 60%
(2,3,5,6,7,9,11,12,14,16,18,19,21,
22,23,25,26,27)

Alte Tuberkulose: 4 Patienten = 14%
wahrscheinlich: (1,8,24)
wenig wahrscheinlich: (15)

Tuberkulinhyperergie: 3 Patienten = 10%
Erythema induratum BAZIN (siehe 6.3.)

Medikamente: 3 Patienten = 10%
wahrscheinlich: (13,17)
wenig wahrscheinlich: (20)

Unklarer Infekt: 1 Patient = 3%
wenig wahrscheinlich: (4)

Morbus Crohn: 1 Patient = 3%
wahrscheinlich: (10)

6.2.11. Befunde der direkten Immunfluoreszenz

Auch bei der nodösen Vaskulitis erscheint es wichtig, nochmals speziell auf die Befunde der direkten Immunfluoreszenz einzugehen. Die Untersuchungsmethode wurde bei neun Patienten durchgeführt und zeigte bei sechs Patienten (67%) ein positives Resultat. Die Ergebnisse sind im An-

schluß einzeln aufgeführt.

(Gf = Gefäße)

- (12) C3, C1q, Fibrin um Gf
- (20) IgM, IgA, C3, C1q, Fibrin um Gf
- (23) IgM, C3 um Gf, IgG vereinzelt um Gf
- (24,27) Fibrin, C3 um Gf
- (25) IgM um Gf

6.3. Vorstellung der Patienten mit Erythema induratum BAZIN

Bei drei Patienten konnten klinische Daten erhoben werden, die die Diagnose Erythema induratum BAZIN möglich erscheinen lassen. Der klinische Verlauf und die Befunde der Patienten werden im folgenden vorgestellt:

--Patient 1: 61-jährige Frau, rezidivierende Knoten an den Unterschenkeln, meist im Wadenbereich, manchmal auch an den Oberschenkeln seit insgesamt 22 Jahren. Die Knoten sind immer einige Wochen vorhanden, heilen dann spontan ab oder ulzerieren, nässen und verschwinden unter Hinterlassung von Narben. Die Patientin war des öfteren in stationärer und ambulanter Behandlung.

Hautbefund: Münzgroße, livide, hypotherme, derbe, subkutane Knoten mit geringer Druckschmerzhaftigkeit an den Waden, daneben einige Ulzera und alte Narben.

BKS 30/60, andauernd erhöhte Werte, ASL kleiner als 1:200, Tuberkulintest: 1:10000 positiv.

Bei der histologischen Beurteilung sah man ein typisches Bild der nodösen Vaskulitis (81/6711).

--Patient 2: 53-jährige Frau, seit drei Jahren rezidivierende Knoten an den Waden, die unter Narbenbildung abheilen.

Hautbefund: 1,5 x 1,5 cm große, livide, subkutane Knoten an den Waden, teilweise auch ulzeriert und eitrig belegt.

BKS 8/20, ASL negativ, Röntgen Thorax vor einem Jahr: kein pathologischer Befund, Tuberkulintest: 1:100000 positiv nach 72 Stunden.

Im histologischen Präparat (76/1373) fand sich das Bild einer nodösen Vaskulitis und an einigen Stellen typische tuberkuloide Granulome.

--Patient 3: 68-jährige Frau, seit etwa zehn Jahren kommt es immer wieder zum Auftreten von Knoten an beiden Unterschenkeln, seit einigen Monaten jetzt erneute Knotenbildung, in der Jugend Lungentuberkulose.

Hautbefund: An beiden Waden mehrere subkutan gelegene, livide, entzündliche, prall elastische Knoten ohne Druckschmerzhaftigkeit, zum Teil mit Ulzeration und eingezogener Narbenbildung.

Tuberkulintest 1:10000 positiv nach 48 Stunden, Röntgen Thorax ohne Befund, keine Hinweise auf Erkrankungen im Bereich des Pankreas.

Histologie: Bei der Beurteilung des Präparats (85/7209) sah man eine deutlich ausgeprägte Vasculitis nodosa.

Bei diesen drei Patientinnen ist eine tuberkulöse Ätiologie der nodösen Vaskulitis sehr wahrscheinlich, was auch durch die hohe Sensitivität beim Tuberkulintest nachgewiesen wird. Zusammen mit den histologischen Befunden einer schweren Pannikulitis kann man diese drei Fälle unter den Begriff des Erythema induratum BAZIN einordnen. Den Beweis einer tuberkulösen Ätiologie hätte ein Tierversuch mit positivem Resultat oder eine gelungene Anzüchtung von Tuberkulosebakterien auf speziellen Nährböden erbringen können. Diese Untersuchungen wurden jedoch bei keiner Patientin durchgeführt.

6.4. Vorstellung der Patienten mit dem klinischen Verlauf eines PFEIFER-WEBER-CHRISTIAN-Syndroms

Drei Patienten fanden sich mit einer klinischen Symptomatik, die an die Panniculitis nodularis nonsuppurativa febrilis et recidivans erinnerten:

--Patient 1: 60-jährige Frau, leicht adipös, seit zehn Jahren rezidivierende, druckschmerzhaftige Knotenbildung, mehrmalige stationäre Behandlungen, Abheilung nach drei bis fünf Monaten unter Dellenbildung, seit etwa zwei Jahren Fieberschübe mit nachmittäglichen Werten bis 38,1 Grad.

Hautbefund: 2 x 1 cm, rötlich-livide, subkutane, druckschmerzhaftige Knoten am rechten und linken Oberschenkel, sowie an beiden Oberarmen. Ein Knoten ist ulzeriert.

Befunde: BKS 50/90, Tuberkulintest 1:1000 positiv, C-reaktives Protein positiv, antinukleäre Faktoren negativ.

Histologie: Die Biopsie vom Oberschenkel (78/3412/1) zeigte das Bild einer nodösen Vaskulitis, die Biopsie vom Arm (78/3412/2) war typisch für ein Erythema nodosum.

--Patient 2: 56-jährige, nicht adipöse Frau, seit neun Jahren wiederkehrende Knotenschübe, insgesamt dreimal stationäre Behandlung, akrozyanotische Beschwerden, Fieberschübe, Gelenkbeschwerden seit Jahren.

Hautbefund: Pflaumengroße, livide, mäßig tiefe Knoten an beiden Armen und Beinen mit geringer Druckschmerzhaftigkeit, keine Ulzeration.

Befunde: BKS 35/70, DIF negativ, ASL, Rheumafaktoren, Waaler-Rose-Test und C-reaktives Protein negativ, Tuberkulintest 1:1000 positiv, Immunelektrophorese: chronisch entzündliche Erkrankung.

Histologie: Im Präparat (81/6117) sah man das Bild eines Erythema nodosum.

--Patient 3: 72-jähriger Mann, seit fünf Jahren schubweise symmetrische Knotenausschläge an den Extremitäten mit Fieberanstiegen.

Hautbefund: livide, subkutane Knoten, manchmal fast plattenartige Infiltrate, wenig druckempfindlich, hauptsächlich an Unterschenkelstreckseiten und an den Händen.

Befunde: BKS 100/120, DIF und ANA negativ, kein Wachstum auf Blutkulturen (zweimal während Fieberschüben abgenommen), Röntgen Thorax: ohne Befund, Divertikulose im Colon sigmoideum, zirkulierende Immunkomplexe grenzwertig.

Die Hautveränderungen verschwanden nach siebentägiger Therapie mit Claforan (2 x täglich 2 gr). Das Fieber, das ursprünglich auf 39,0 Grad stieg, erreichte danach nur mehr Werte bis 37,7 Grad.

Histologie: Eine Biopsie (83/9268) bot das Bild einer Pannikulitis im dritten Stadium, also ein Übergangsbild vom Erythema nodosum zur nodösen Vaskulitis. Die zweite Biopsie (83/9511) war typisch für ein Erythema nodosum.

Allgemein ist zu bemerken, daß sich bei keiner Histologie der Patienten mit dem klinischen Bild eines PWC-Syndroms ein ausgeprägtes Schaumzellinfiltrat oder sogar Lipogranulome fanden, was einige Autoren als typisch für das Krankheitsbild ansehen. Die Diagnose wurde in diesen Fällen über den klinischen Verlauf der rezidivierenden Pannikulitiden mit den fieberhaften Episoden gestellt.

6.5. Vorstellung eines Falls mit Adiponecrosis subcutanea neonatorum

Unter den untersuchten histologischen Präparaten befand sich auch ein Biopsie, die von einem Säugling mit der klinischen Diagnose Adiponecrosis subcutanea (77/3607) stammte: Mikroskopisch zeigte sich eine diffus angeordnete (septal und lobär) Fettgewebsentzündung mit einem gemischten Entzündungsinfiltrat. Unter anderem waren auch einige Schaumzellen zu sehen. Kleinere Gefäße wiesen ein geringes perivaskuläres Infiltrat auf. Weiterhin konnte man Hämorrhagien und extravasal gelegenes Fibrin erkennen.

6.6. Vergleich der klinischen Ergebnisse beim Erythema nodosum und bei der nodösen Vaskulitis

Nach der Darstellung der Patienten mit Erythema induratum BAZIN, PWC - Syndrom und Adiponecrosis subcutanea neonatorum wird nun im Anschluß ein Vergleich der klinisch erhobenen, eigenen Befunde der beiden Krankheitsbilder Erythema nodosum und Vasculitis nodosa erläutert.

6.6.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter der Erkrankten ist bei der nodösen Vaskulitis höher als beim Erythema nodosum (55 zu 40 Jahre). Weiterhin sind von der Vasculitis nodosa prozentual mehr Männer betroffen. Trotzdem überwiegen auch hier die Erkrankten weiblichen Geschlechts (Verhältnis Frauen zu Männern bei der Vasculitis nodosa: 2.1 zu 1, beim Erythema nodosum 5.6 zu 1).

6.6.2. Lokalisation der Hautveränderungen

Bezüglich der Lokalisation der Hautveränderungen ergaben sich folgende Unterschiede: Bei beiden Krankheitsbildern ist die untere Extremität und dort speziell der Unterschenkel vorwiegend betroffen. Der wichtigste Unterschied besteht darin, daß die subkutanen Knoten beim Erythema nodosum fast ausschließlich (92%) streckseitig lokalisiert sind, während bei der nodösen Vaskulitis eine deutliche Betonung der Beugeseiten bei 81% der Patienten auffällt. Eine Infiltration von anderen Körperregionen kommt bei beiden Krankheitsbildern in ähnlicher Häufigkeit vor. Der Rumpf scheint bei der nodösen Vaskulitis etwas häufiger betroffen zu sein.

6.6.3. Größe und Ulzerationsneigung der Knoten

Die Hautveränderungen sind im allgemeinen bei der Vasculitis nodosa kleiner als beim Erythema nodosum. So kommen bei der Vasculitis nodosa nur bei 22% der Patienten, beim Erythema nodosum jedoch bei 51% der Patienten große oder sehr große Knoten vor.

In Bezug auf die Ulzerationsneigung beziehungsweise auf die narbige Abheilung der knotigen Fettgewebsentzündungen sind deutliche Unterschiede zu erkennen. Das Erythema nodosum ulzerierte bei keinem der untersuchten Patienten und nur bei 4% der eigenen Patienten ließen sich ältere Narben nachweisen. Bei der Vasculitis nodosa jedoch zeigte sich ein anderes Bild: 40% der Patienten wiesen ulzerierte Herde auf und bei 30% der Fälle waren alte Narben zu sehen.

6.6.4. Hyperthermie, kontusiformer Aspekt und Druckschmerzhaftigkeit

Eine Überwärmung der Hautveränderungen konnte nur bei 3% der Patienten mit nodöser Vaskulitis erfüllt werden. 10% der Patienten mit diesem Krankheitsbild hatten sogar hypotherme Herde. Ein kontusiformer Aspekt der Läsionen ließ sich bei der Vasculitis nodosa nicht nachweisen. Für das Erythema nodosum sehen die Zahlen folgendermaßen aus: 8% der Patienten mit einer Hyperthermie der Hautläsionen, kein Patient mit hypothermen Herden und 13% der Erkrankten mit einem kontusiformen Aspekt der Knoten.

Druckschmerzhafte subkutane Knoten waren bei 23% der an Vaskulitis nodosa Erkrankten und im Vergleich dazu bei 57% der Patienten mit Erythema nodosum zu erkennen. Diese Prozentangaben sind auf die Gesamtzahl der Patienten bezogen, auch wenn bei einigen Krankengeschichten Angaben zu den jeweiligen Untersuchungspunkten fehlten.

6.6.5. Rheumatische Vorstadien und Erkrankungsdauer

Rheumatische Prodromalstadien kommen beim Erythema nodosum signifikant häufiger vor. 28% der Patienten hatten zeitlich betrachtet vor den Knotenausschlägen Gelenkschwellungen und 23% der Patienten sogar Gelenkschmerzen. Patienten mit nodöser Vaskulitis wiesen nur in 10% der Fälle Schwellungen auf und kein Patient mit diesem Krankheitsbild litt an Gelenkschmerzen.

Bei beiden Krankheitsbildern wurden etwa gleich viel Patienten stationär wie ambulant behandelt. Die Erkrankungszeit zog sich bei der Vasculitis nodosa im gesamten über einen längeren Zeitraum hin als beim Erythema nodosum. 57% der Patienten mit einer nodösen Vaskulitis waren länger als vier Wochen in Behandlung. In diesem Zeitraum waren die Hautveränderungen von 68% der Patienten mit Erythema nodosum schon wieder abgeheilt.

6.6.6. Abstufungen der klinischen Unterschiede

Am Schluß dieser Aufstellung sollen nochmals die deutlichen Unterschiede im klinischen Verlauf zwischen Erythema nodosum und der nodösen Vaskulitis herausgestellt werden.

Am signifikantesten sind die Unterschiede bei der Lokalisation der subkutanen Knoten, bei der Ulzerationshäufigkeit beziehungsweise der Häufigkeit von älteren Narben, bei rheumatischen Vorstadien der Erkrankungen, bei der Druckschmerzhaftigkeit, beim kontusiformen Aspekt der Läsionen und letztendlich auch bei der Krankheitsdauer.

Weniger deutliche Unterschiede sind bei der Hyper- oder Hypothermie der Herde, bei den Anteilen von ambulant oder stationär behandelten Patienten und bei der Geschlechtsverteilung der Erkrankten nachweisbar. Erkrankte Frauen über-

wiegen beim Erythema nodosum stärker als bei der nodösen Vaskulitis.

7.0. Diskussion

Die Diskussion und der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur gliedert sich wie folgt: zum ersten wird die Histopathologie der Pannikulitiden, danach werden die ätiologischen Faktoren, die Befunde der Immunfluoreszenz und damit eng verbunden die Frage der Zuordnung zu Immunreaktionen behandelt. Weiterhin werden die klinischen Ergebnisse im Vergleich zur Literatur bearbeitet. Des weiteren führen wir pathogenetische Erklärungsmodelle für die einzelnen, im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Krankheitsdiagnosen auf.

7.1. Histologie

Im Gegensatz zu den vielen verschiedenen klinischen Diagnosen, die in der Literatur bei den jeweiligen Kapiteln über Pannikulitis vorkommen, stellt sich die Histopathologie der Erkrankungen unserer Meinung nach sehr gleichförmig dar. Die einzigen zwei Möglichkeiten der Fettzelle auf irgendeinen pathogenen Reiz entweder mit einer nur vorübergehenden Schädigung oder aber mit einem nekrotischen Zerfall zu reagieren, führen im histologischen Bild entweder zu einer leichten, septal betonten oder zu einer schweren, lobulär angeordneten Entzündung. Diesen Schweregraden kann man ziemlich genau definierte histologische Kriterien zuordnen, sodaß man folgendes postulieren kann: Durch die dermatopathologische Untersuchung einer Pannikulitis läßt sich der Schweregrad der zugrundeliegenden Schädigung sehr genau feststellen und aus dieser Abstufung folgernd kann eine histologische Diagnose gestellt werden. Es ist jedoch nicht möglich, durch eine feingewebliche Untersuchung eine ähnliche Vielfalt an Diagnosen zu erreichen, wie sie in der heutigen Literatur, die sich vielfach an den klinischen Parametern orientiert, vorkommt.

Als ein Hauptpunkt der Arbeit stellen wir die Behauptung auf, daß es keine, bei jedem Erkrankten auftretende, typischen histologischen Bilder für Pannikulitisformen wie das Erythema induratum BAZIN, das PFEIFER - WEBER - CHRISTIAN - Syndrom, die Lipogranulomatosis subcutanea ROTH-MANN - MAKAI, die pankreatische Form der Pannikulitis und andere seltene Formen, wie die Adiponecrosis subcutanea neonatorum gibt.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der eigenen patho-histologischen Untersuchungen ist der Sachverhalt, daß man mikroskopisch sehr gut zwischen einem Erythema nodosum als Vertreter einer leichten Entzündungsform und der nodösen Vaskulitis als Vertreter der schwereren Form einer Pannikulitis unterscheiden kann.

Zum histologischen Bild des Erythema induratum BAZIN ist noch die Ansicht zu erwähnen, daß in einem sehr frühem Stadium der Erkrankung eventuell typische tuberkuloide Strukturen für eine kurze Zeit zu erkennen sind (27,122). Bei den eigenen Präparaten mit der klinischen Diagnose Erythema induratum BAZIN (Kapitel 6.3.) wurden in einem Fall tuberkuloide Strukturen gesehen.

Weiterhin gehen Dermatopathologen (2,74) davon aus, daß ein charakteristisches feingewebliches Substrat für die Panniculitis nodularis nonsuppurativa febrilis et recidivans vorhanden ist. Ihrer Meinung nach ist nach einer akuten, unspezifischen ersten, leukozytären Phase das zweite Stadium der Erkrankung mit dem Auftreten von vielen Schaumzellen bis hin zur Lipogranulombildung als typisch anzusehen. Dies trifft unserer Meinung nach nicht zu. Wie bei der Vorstellung der eigenen Patienten (Kapitel 6.4.) mit der klinischen Diagnose eines PWC-Syndroms erwähnt, waren in den feingeweblichen Bildern weder vermehrt Lipophagen noch Lipogranulome zu sehen. Die eigenen Präparate, die Schaumzellen oder Lipogranulome aufwiesen, wurden im klinischen Bild als andere Formen der Pannikulitis beurteilt.

Das vermehrte Auftreten von Schaumzellen oder Lipogranulomen repräsentiert neben anderen Kriterien der feingeweblichen Untersuchung das breite Übergangsstadium zwischen den klar umschriebenen histologischen Diagnosen des Erythema nodosum und der nodösen Vaskulitis. Diese Problemfälle sind mikroskopisch dadurch gekennzeichnet, daß sich die erkennbaren pathologischen Veränderungen zwischen den in den vorherigen Kapiteln definierten leichten und schweren Entzündungsstadien befinden (Kapitel 1.2.1. bis 1.2.8., 5.0.). Man sollte jedoch auch bei diesen Präparaten unter Beachtung der klaren histologischen Unterschiede (Kapitel 5.4.) eine dermatopathologische Diagnose aufstellen können.

7.2. Auslösefaktoren

Die Panikulitiden werden von den meisten Autoren als multifaktoriell bedingte Erkrankungen aufgefaßt. Die einzelnen Auslösefaktoren sind im Kapitel 2.1.4. aufgelistet. Trotz oder gerade wegen den vielfältigen Entstehungsmöglichkeiten bleiben viele Fälle in Bezug auf den ätiologischen Faktor, der letztendlich für die Erkrankung verantwortlich ist, ungeklärt.

Bei unserem Krankengut war das bei insgesamt 43% der durchgearbeiteten Krankengeschichten (36% beim Erythema nodosum, 60% für die nodöse Vaskulitis) der Fall. Dieser hohe Wert erklärt sich aber auch damit, daß bei manchen Erkrankten mit einer klaren klinischen und histologischen Diagnose keine weiteren analysierenden Untersuchungen zur näheren Aufklärung des Auslösefaktors durchgeführt wurden. Bei anderen Autoren schwanken die Zahlen für unklare Fälle meist um 30%.

7.3. Befunde der direkten Immunfluoreszenz

Die Befunde der direkten Immunfluoreszenz, die wir

bei den Präparaten mit der Diagnose Erythema nodosum oder nodöse Vaskulitis erheben konnten, sind äußerst wichtig in Bezug auf den pathologischen Reaktionsmechanismus, der zu den knotigen Fettgewebsentzündungen im Unterschenkelbereich führt.

In Einklang zu den Befunden anderer Autoren (85,93,107,115) finden sich bei der Erkrankungsgruppe der nodösen Vaskulitis in unseren Präparaten oftmals Ablagerungen von Immunkomplexen in den Gefäßen. Dies war bei 67 % der eigenen Patienten der Fall. Die Komplexe setzen in den Gefäßwänden eine gleichförmig ablaufende, immunologische Reaktion in Gang, die schließlich zur Vaskulitis und daraufhin folgend zur Entzündung des Fettgewebes führt. Die Gefäßschädigung stellt also die primäre Alteration dar und führt im zweiten Schritt je nach Schweregrad zur eigentlichen Pannikulitis.

Weiterhin muß erwähnt werden, daß das Fehlen eines positiven Befundes bei der direkten Immunfluoreszenz nicht in jedem Fall mit einem negativen Resultat der Untersuchung gleichzusetzen ist. Das Alter der biopsierten Hautveränderung muß mit berücksichtigt werden (18).

Beim Erythema nodosum gibt es die folgenden Meinungen: Einige Autoren sehen die Erkrankung als septale Entzündung ohne Vaskulitis an (1,41,106,108), während andere Dermatologen eine Gefäßbeteiligung bejahen (7,34,52,56,137). Die Befunde der direkten Immunfluoreszenz in der Literatur sind dementsprechend unterschiedlich. Manchmal (52) konnten Immunglobuline nachgewiesen werden, in anderen Fällen waren keine derartigen Ablagerungen vorhanden (41,42,108).

Im eigenen Krankengut konnten in 78% der Fälle Befunde erhoben werden, die mit der Diagnose einer Immunkomplexvaskulitis vereinbar waren.

Wir stellen somit die Behauptung auf, daß auch beim Erythema nodosum eine Vaskulitis, die durch die Ablagerung von Immunkomplexen in den Gefäßen an der Kutis-/Sukutis-

grenze, in den Gefäßen der bindegewebigen Septen zwischen den einzelnen Fettlobuli und auch in den Gefäßen der kleinen intralobären Septen auftritt, als primärer Schädigungsmechanismus anzusehen ist. Die Pannikulitis folgt analog den Befunden bei der nodösen Vaskulitis als Sekundärreaktion auf die Entzündung der Gefäße. Diese Ergebnisse werden auch durch das histologische Entzündungsinfiltrat bestätigt. Dieses weist, wie im Kapitel 5.0. dargestellt ist, gewisse Schweregradunterschiede in Bezug auf den Entzündungsgrad auf und bei allen Präparaten sind die kleinen Gefäße mit beteiligt.

7.4. Zuordnung zu Immunreaktionen

HAUSTEIN und KLUG (52) stellten in einer ihrer Veröffentlichungen die Behauptung auf, daß eine exakte Trennung der Immunreaktionen des Typs III und IV nach COOMBS und GELL eigentlich mehr didaktischen Charakter zu besitzen scheint. Beide Reaktionen können auch parallel nebeneinander ablaufen, wobei manchmal die eine Reaktion ein anderes Mal die andere überwiegt.

Dieser Ansicht möchten wir uns in Bezug auf die einzelnen Pannikulitiden anschließen.

In der Akutphase der Erkrankungen mit dem leukozytär betonten Zellinfiltrat dürfte eine Reaktion des Typs III (Arthus - Phänomen) vorherrschend sein. PEVNY und METZ (98) sehen ein leukozytäres Infiltrat als typisch für Immunreaktionen vom Arthus-Typ und lympho-/histiozytär betonte Infiltrate als charakteristisch für Spättypreaktionen (Typ IV-Reaktion) an. Bei den Krankheitsbildern des Erythema nodosum und der nodösen Vaskulitis dürfte also in der Entstehungsphase und bei weiteren Schüben der knotigen Hautveränderungen eine dem Arthus-Phänomen ähnliche Reaktion die Hauptrolle spielen. Nach dieser Akutphase kommt die Typ IV - Reaktion als wichtigster Pathomechanismus zum Tragen. Zusätzlich

zu diesem zellgebundenen Immunmechanismus führt auch die Freisetzung von Fettsubstanzen aus nekrotischen Lipozyten zu einem histiozytär betontem Zellbild. Das für Histiozyten schwerverdauliche Fett bedingt unter anderem auch die Entstehung von mehrkernigen Riesenzellen. Diese Annahme wird durch die feingeweblichen Entzündungsinfiltrate unterstützt. Beim Erythema nodosum ist das akute Stadium und das auf die Akutphase folgende lympho-/histiozytäre Zellbild und die damit verbundenen Immunreaktionen nicht so stark ausgeprägt als bei der nodösen Vaskulitis.

Beide Krankheitsbilder dürften unserer Meinung nach eine Mischung der Immunreaktionen vom Typ III und IV darstellen. Sie können zeitweise, wenn zum Beispiel ein neuer Schub bei schon vorhandenen Knoten auftritt, auch parallel nebeneinander vorkommen.

7.5. Diskussion der einzelnen Krankheitsbilder mit jeweiliger Pathogenese

Die Diskussion dieses Punktes wird nach den einzelnen, im Rahmen dieser Arbeit behandelten Krankheitsdiagnosen aufgetrennt.

7.5.1. Erythema nodosum

Das MIESCHERSche Konzept (82) einer Krankheit sui generis für das Erythema nodosum ist heute überholt. Die von ihm als pathognomonisch angesehenen Radiärknötchen dürften ein zufälliger Befund oder ein Artefakt gewesen sein. Bei den eigenen 130 histologischen Präparaten mit der Diagnose Erythema nodosum konnten nur in 3% der Fälle (4 von 130 Präparaten) Gebilde mit dem typischen Aussehen der Radiärknötchen gesehen werden. Auch andere Autoren konnten sie nicht, beziehungsweise selten nachweisen. ZABEL (137) sah sie bei 2 ihrer 19 Präparate. Nach PINKUS und MERHEGAN (101) sind

sie sehr oft nicht entwickelt. ACKERMAN (1) und LEVER (74) erwähnen sie in ihren Lehrbüchern über Dermatopathologie nicht. SCHNYDER (117) fand sie fast immer in frischen Läsionen, nicht mehr jedoch in älteren Herden. Die Radiärknötchen sollen im Laufe ihrer weiteren Entwicklung durch Konfluenz zu mehrkernigen Riesenzellen werden.

Granulomatöse Veränderungen, wie sie auch beim Erythema nodosum auftreten können, sind lediglich der Ausdruck einer chronischen Fettgewebsentzündung und können bei den verschiedenen Formen der Pannikulitis auftreten. Sie haben wenig differentialdiagnostische Relevanz (37).

In Bezug auf die Pathogenese handelt es sich unserer Meinung nach beim Erythema nodosum um einen Entzündungsprozeß, der primär von den kleinen Gefäßen im und am Fettlobulus ausgeht. Allergische Reaktionen des Typs III (Ablagerung von Immunkomplexen) schädigen zuerst die Gefäße und erst dann folgt die eigentliche Pannikulitis. Die Gefäßbeteiligung ist im histologischen Bild auf perivaskuläre Infiltrate und geringe Gefäßreaktionen ohne eine stärkere, nekrotisierende Schädigung beschränkt. Bei längerem Bestehen der Knoten spielen dann auch Immunreaktionen des Typs IV in Form des lympho-/histiozytär betonten Zellinfiltrats eine Rolle.

7.5.1.1. Erythema nodosum migrans

Wie die meisten Dermatologen sind auch wir der Meinung, daß die beiden Krankheitsbilder des Erythema nodosum migrans (6) und der subakuten Panniculitis nodosa migrans (116) ein und dasselbe Krankheitsbild darstellen und als chronische Varianten des Erythema nodosum aufgefaßt werden können. Die fehlende Ulzerationsneigung und das histopathologische Bild sind Unterscheidungsmerkmale zur Abtrennung der Erkrankung von anderen chronisch verlaufenden Pannikulitisformen, wie zum Beispiel von der nodösen Vaskulitis.

Es folgt eine Aufstellung der Autoren, die die Erkrankung ebenfalls als chronische Variante des Erythema nodosum ansehen: HANNUKSELA (49), FÖRSTRÖM und WINKELMANN (37), RÖCKL et al. (108), PERRY und WINKELMANN (96), ENG und ARONSON (30), ROSTAS et al. (110), ACKERMAN (1) und PINKUS und MERHEGAN (101).

7.5.2. Nodöse Vaskulitis

Die nekrotisierende Vaskulitis in der Umgebung des subkutanen Fettgewebes bedingt sekundär eine starke Entzündung der Subkutis bis hin zu ausgedehnten untergegangenen Gewebsbezirken, in denen amorphes abgestorbenes Bindegewebsmaterial und Kernstaub zu sehen ist.

Die Vaskulitis als Auslöser dieser pathologischen Reaktionskette entsteht wie beim Erythema nodosum durch eine Immunreaktion des Typs III. Antigen-Antikörper-Komplexe werden in den Gefäßwänden abgelagert und leiten eine immunologisch bedingte Entzündung mit der Bindung von Komplement ein, die danach immer automatisch abläuft. Reaktionen der zellgebundenen Immunität (Typ IV -Reaktion) sind bei der nodösen Vaskulitis sicherlich mit beteiligt, was unter anderem auch durch das oftmalige Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen bestätigt wird. Die Typ IV - Reaktion tritt im Rahmen des chronischen Verlaufs nach der Akutphase in den Vordergrund.

Diese Meinung wird von vielen Autoren vertreten (71,81,85,90,93,98,108,115,124).

Die geringere fibrinolytische Aktivität im Bereich des geschädigten Gewebes (21,22,25) dürfte eine Folge des pathologischen Vorgangs, also von sekundärer Bedeutung sein.

7.5.3. Erythema induratum BAZIN

Die Existenz dieses Krankheitsbildes wird von eini-

gen Autoren bezweifelt (60,105).

Wir sind dennoch der Ansicht, daß man das Erythema induratum BAZIN in der nachfolgenden Definition als unabhängige Diagnose ansehen kann.

Unsere Beschreibung der Erkrankung ist folgende: Das Erythema induratum stellt eine Untergruppe der nodösen Vasculitis mit einer tuberkulösen Ätiologie bei hypererger Reaktionslage des Organismus dar. Der Nachweis, daß das Erythema induratum als Tuberkulid anzusehen ist, erfolgt über den immer zu fordernden Tuberkulinhauttest. In diesem speziellen Fall reagiert der Organismus beim Intrakutantest bereits auf Verdünnungen von 1:10000 oder 1:100000. Bei unseren drei Patienten wurde so eine hypererge Reaktionslage nachgewiesen. Unter diesen Bedingungen genügen bereits wenige Tuberkuloseerreger oder auch abgestorbene Bakterien oder Teile derselben, die noch antigen wirksam sind, zur Auslösung des Krankheitsbildes. Der einzige sichere Beweis für die tuberkulöse Natur eines Id - Schubes ist jedoch der direkte Nachweis von Tuberkuloseerregern. Dieser Nachweis dürfte beim Erythema induratum aufgrund der geringen Erregerzahl und der hyperergischen Reaktionslage des Organismus schwerfallen. Ex - juvantibus- und auch ex non - juvantibus-Beweise des Krankheitsbildes sind nicht stichhaltig.

Histologisch bestehen nur in einem sehr frühen Stadium Unterscheidungsmerkmale zur Gruppe der Vasculitis nodosa. Am Beginn eines Erythema induratum BAZIN können im histologischen Bild spezifische granulomatöse Strukturen vorkommen (27,122)).

PARISH und RHODES (93) wiesen mit Immunfluoreszenzmethoden unter anderem in Hautveränderungen von Patienten mit einer nodösen Vaskulitis Mycobacterium-tuberculosis-Antigen nach, was ebenfalls mit dazu beiträgt, die Existenz eines Erythema induratum als tuberkulös bedingte Form der nodösen Vaskulitis zu bejahen. Auch die positiven Tierversuche, die SHIDACHI (114) veröffentlichte, führen zu einer

Bestätigung des Krankheitsbildes. Einschränkend muß gesagt werden, daß in der Zukunft die Erkrankung nur mehr äußerst selten vorkommen wird, da die Tuberkulosefrequenz in der Bevölkerung und damit verbunden die Tuberkulide mit der Zeit, beim Fortbestehen der heutigen Tendenz, immer weiter abnehmen werden.

7.5.4. PFEIFER-WEBER-CHRISTIAN-Syndrom

Bei der Durchsicht der Literatur zu dem Krankheitsbild der Panniculitis nodularis nonsuppurativa febrilis et recidivans fällt auf, daß für diese Erkrankung kein klar umrissenes pathogenetisches Modell wie zum Beispiel für das Erythema nodosum oder für andere Pannikulitiden vorhanden ist. Auch das feingewebliche Bild kann man nicht als typisch für das Syndrom ansehen.

Als Charakteristika sind nur einige klinische Parameter zu nennen: Langer Verlauf über Jahre hinweg, schubweises Auftreten der Knoten, Fieberschübe und Dellen im Fettgewebe nach Abheilung. Der letztgenannte Punkt wird durch die Erwähnung von Fällen mit einer Ulzeration abgeschwächt (89). Man kann diskutieren, ob nicht Patienten, bei denen Immunglobuline und/oder Komplement in den Hautveränderungen nachgewiesen wurden beziehungsweise bei denen eine immunologische Reaktion stark vermutet wird (78,109), vielleicht besser unter die genauer definierten Begriffe des Erythema nodosum oder der nodösen Vaskulitis einzuordnen sind.

Wir sind der Ansicht, daß man den Begriff des PWC-Syndroms für eventuell vorhandene primäre Formen einer Fettgewebsentzündung reservieren sollte. PETTER und REUTER (97) veröffentlichten eine solche Hypothese.

Desweiteren ist zu erwähnen, daß die Erkrankung in letzter Zeit mit einem Mangel an Proteaseinhibitoren in Verbindung gebracht wurde (11,139). Auch der Zusammenhang mit der Erhöhung der lipolytischen Aktivität im Serum zum

Beispiel bei Pankreaserkrankungen ist zu nennen.

Insgesamt ist das Bild der mit dem PWC-Syndrom in Zusammenhang gebrachten Fälle sehr vielfältig und man wird abwarten müssen, ob sich in der Zukunft ein klareres Bild, speziell für die Ätiopathogenese ergibt.

7.5.5. Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN-MAKAI

Der histologische Befund des Patienten, den ROTHMANN (111) beschrieb, erinnert an eine Pannikulitis im dritten Stadium (Kapitel 1.2.1. bis 1.2.8.).

Auch die Kinder, die MAKAI (79) vorstellte, hatten feingewebliche Bilder bis hin zu einer Pannikulitis im vierten Stadium (Kapitel 1.2.1. bis 1.2.8.).

Schon in den beiden Erstbeschreibungen sind signifikante Unterschiede in einigen klinischen Parametern (z.B. Alter der Patienten) vorhanden. Der Erkrankung fehlt ebenso wie dem PWC-Syndrom ein typisches histopathologisches Bild. In einigen Veröffentlichungen wird die Lipogranulomatosis subcutanea als afebrile Variante des PWC-Syndroms erwähnt (12,67).

Wir sind der Ansicht, daß dieses Krankheitsbild klinisch viel zu ungenau umschrieben ist und daß man es auch wegen des Fehlens eines charakteristischen dermatopathologischen Bildes nicht mehr weiterhin diagnostizieren sollte.

7.5.6. Pankreatische Pannikulitis

Die Existenz einer Pannikulitisform, die mit Pankreaserkrankungen gekoppelt ist, steht nicht zur Diskussion.

Was jedoch nicht sicher erscheint, ist die Ansicht, daß außer den Ablagerungen von Kalziumfettverbindungen im Gewebe weitere pathognomonische histologische Veränderungen für diese Form der Pannikulitis vorhanden sind (142). Man sollte bei einer Pannikulitis in einem schwereren Stadium

die klinischen Parameter, die für eine Pankreaserkrankung sprechen, abklären. Ob es tatsächlich ein charakteristisches feingewebliches Bild dieser Erkrankung gibt, müßte durch weitere Untersuchungen von Präparaten mit einer pankreatisch bedingten Form der Pannikulitis geklärt werden.

Leider hatten wir keine Präparate mit einer sicher durch eine Pankreaserkrankung bedingten Form der Pannikulitis zur Verfügung. Man kann noch erwähnen, daß die pankreatische Pannikulitis unter dem Bild der Lipogranulome auftreten kann (94), welche keine Ähnlichkeit mit der Beschreibung von SZYMANSKI und BLUEFARB (142) haben.

7.5.7. Zytophagische Pannikulitis

Diese Form der Pannikulitis wurde 1980 von WINKELMANN (140) das erste Mal beschrieben. Die systemische Erkrankung kann tödlich verlaufen und wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt: Zum einen wird sie als benigne histiozytäre Erkrankung (19) angesehen, andere Dermatologen ordnen sie als Unterform des PWC - Syndroms ein (20). Die zytophagische Pannikulitis wird daneben auch als generalisierte systemische Antwortreaktion auf eine lokale Fettgewebsentzündung beurteilt (141).

Im eigenen Krankengut stand uns kein Fall einer Pannikulitis mit letalem Ausgang zur Verfügung. Man wird abwarten müssen, ob diese Form der Pannikulitis weiterhin als eigenständiges Krankheitsbild beurteilt wird.

7.5.8. Akute Pannikulitis

In Bezug auf die akute Pannikulitis (39,40) muß erwähnt werden, daß eine akute, leukozytäre Phase bei allen Pannikulitiden vorkommt. Zur Zeit ist es ungeklärt, ob die Definition des Krankheitsbildes mit einer Amylase- und Lipaseerhöhung und mit einem eventuell auftretenden, letalen

Verlauf als ausreichend für eine neue Form der Pannikulitis angesehen werden kann.

8.0. Dispositionsfaktoren von Pannikulitiden

Das lange zeitliche Andauern der Hautveränderungen bei knotigen Unterschenkelprozessen ist auffallend. SPIER und RÖCKL (122) stellten für die tiefe allergische Vaskulitis eine grobe, im Individualfall jedoch sinngemäß geltende Faustregel auf: Dauer der anaphylaktoiden Phase: einige Tage, Dauer der histiozytären nekrobiotischen Phase: Wochen, Dauer der Resorptions- und Heilungsphase: Monate. PAVLIK, KELLNER und TILL (95) äußern sich zu der gleichen Fragestellung folgendermaßen: Der Verlauf einer regelhaften Entzündung, der für die Abräumphase einen Zeitraum von vier bis sechs Tagen, für das folgende reparative Stadium einen Zeitraum von vier bis fünf bis sechs Wochen in Anspruch nehmen darf, ist im Fall der knotigen Unterschenkeldermatosen auf einen jahrelangen Prozeß ausgedehnt.

Die reparativ - synthetischen Prozesse verlangen ein gewisses Maß an Substrat- und Sauerstoffzufuhr, was am Unterschenkel, als dem bevorzugten Ort für die knotigen Fettgewebsentzündungen oft nicht gegeben ist. Eine gestörte Hämodynamik aber schafft in Gebieten, die einem hohen hydrostatischen Druck ausgesetzt sind, ein Punctum minoris resistentiae. Da die geänderten Strömungsverhältnisse an der unteren Extremitäten und konstitutionelle Vorbedingungen eine eingreifende Veränderung am Basismechanismus der Entzündung darstellen, ist es nicht mehr zu erwarten, daß der Entzündungsvorgang unter diesen Umständen noch regelhaft ablaufen kann.

Der Kapillarblutdruck (123) schwankt zwischen 15 und 50 cm H₂O, an den Beinen wahrscheinlich wesentlich mehr. Der hydrostatische Indifferenzpunkt liegt beim Menschen in etwa auf der Höhe des Diaphragmas, was einen fakultativen Mitbefall der Unterarme bei den hauptsächlich an den Unterschenkel lokalisierten Prozessen mit erklären kann. Im Unterschenkelbereich sind bedeutend höhere Drucke, die auf die

Gefäßwände wirken, nachweisbar.

EBERHARTINGER (27) weist neben den Blutstauungen (z.B. bei langem Stehen) als wichtigen Dispositionsfaktor auch auf Fettverteilungsstörungen (lokale Adipositas) hin, die praktisch nur beim weiblichen Geschlecht nachzuweisen sind. Nach der Pubertät sind bei der Gesamtfettmenge am Körper und bei der Verteilung des subkutanen Fetts bei beiden Geschlechtern Unterschiede vorhanden. Bei der Frau findet sich im Verhältnis zur Gesamtfettmenge etwa 1,25 mal soviel Fett an den Beinen wie beim Mann.

Einer Kälteeinwirkung (feucht-kalte Jahreszeiten, Akrozyanose, auch endokrine Dysregulationen) kommt daneben eine verstärkende Bedeutung zu. Das gehäufte Vorkommen der Erkrankungen bei Frauen läßt auch eine Beziehung zu den weiblichen Sexualhormonen vermuten (unter anderem auch die Beobachtung eines Erythema nodosum nach der Einnahme von Östrogenpräparaten). HANNUKSELA (50) nimmt an, daß immunologische Prozesse durch die weiblichen Geschlechtshormone verändert ablaufen.

Das Blut befindet sich am Unterschenkel bei Adipösen, unter Kälteeinwirkung und auch bei anderen Situationen in einem fast prästatistischen Zustand. Immunkomplexe lagern sich in einem Gebiet mit einer verlangsamten Blutströmung leichter an den Gefäßwänden an. Eine geringere fibrinolytische Aktivität an der unteren Extremität (21,22,25) ist als ein weiterer Manifestationsfaktor zu nennen. Andere Begleiterkrankungen, wie Diabetes, Hypertonie, Arteriosklerose fördern ebenfalls die Ausbildung von Pannikulitiden.

Der Unterschenkel, meist bei Frauen ist also aus den folgenden Gründen ein bevorzugter Ort für knotige Fettgewebsentzündungen:

- lokale Fettverteilungsstörung - Akrozyanose
- hoher orthostatischer Druck - hormonelle Faktoren
- geringere fibrinolytische Aktivität

9.0. Allgemeine Probleme bei der histologischen Beurteilung von Pannikulitiden

Um die Pathohistologie der Pannikulitiden optimal beurteilen zu können, ist es zumindest notwendig, die immer wieder auftretenden Probleme bei dieser Untersuchungstechnik zu beseitigen. Die allgemeinen und speziellen Schwierigkeiten sind folgende:

- Im Endstadium schauen alle Läsionen gleich aus. Aus dem Fibrosierungsgrad kann man kaum Rückschlüsse auf die ursprünglich vorhandene Fettgewebsentzündung ziehen.

- Ein Präparat kann verschiedene Stadien einer Pannikulitis an unterschiedlichen Stellen der Biopsie enthalten.

- Die histologische Beurteilung der Pannikulitis entspricht nur dem Zeitpunkt der Biopsie.

- Die histologischen Bilder sind bei der Berücksichtigung der Gesamtdauer mit den jeweils wechselnden akuten und chronischen Entzündungsstadien nur für einen relativ kurzen Zeitraum charakteristisch.

- Primär kann eine Nekrose der Fettzellen vorliegen und die entzündlichen Veränderungen treten erst als Folgeerscheinung auf oder der Prozeß ist primär entzündlicher Natur und bedingt sekundär Fettzellnekrosen.

- Die spezifischen tuberkuloiden und sarkoiden Granulome können durch die Fettnekrose und die damit verbundene Lipogranulombildung, besonders bei chronischen Verläufen, nicht mehr erkannt werden.

Um optimale Voraussetzungen für die histologische Diagnostik zu haben, ist folgendes zu fordern:

- Die Biopsie muß genügend subkutanes Fettgewebe zur Beurteilung des pathologischen Prozesses enthalten, d.h. eine tiefe Exzisionsbiopsie ist nach Möglichkeit einer Stanzbiopsie vorzuziehen. Das Exzissat sollte, wenn möglich an der Basis gleich breit wie an der Oberfläche, also an der Epidermis sein.

- Die Biopsie sollte aus einem möglichst neu aufgetretenen, kleinen Knoten entnommen werden. Plattenartige Herde sollten, wenn überhaupt nur am Rand an den Stellen, die entzündlich aktiv sind, biopsiert werden. Längere Zeit bestehende Knoten zeigen unter Umständen nur mehr das Bild der reaktiven Fibrosierung und lassen keine genauere Klassifizierung des Krankheitsgeschehens mehr zu.

- Weiterhin sind bei unklaren Prozessen oder zur Beantwortung spezieller Fragen Serienschritte der einzelnen Biopsien zu fordern. Es ist z.B. schwierig bei stark vaskulitisch veränderten Gefäßen diese den Arterien oder den Venen zuzuordnen.

- Histologische Spezialfärbungen sind ein weiteres Mittel, um zu genaueren Aussagen für die Diagnosestellung zu kommen. Als Beispiel sei erwähnt, daß man versuchen kann im histologischen Präparat durch Färbemethoden Krankheitserreger nachzuweisen.

10.0. Dermatopathologischer Untersuchungsweg von Pannikulitiden

Am Ende dieser Arbeit soll ein Vorschlag zur mikroskopischen Beurteilung der Pannikulitiden gemacht werden:

- Mit der kleinen Vergrößerung (25x) wurde untersucht, ob der pathologische Prozeß überwiegend in der Kutis mit einer Begleitpannikulitis, an der Grenze zwischen Kutis und Subkutis oder vorwiegend im subkutanen Fettgewebe selbst lokalisiert ist. Weiterhin wurde bei der Betrachtung des Fettgewebes darauf geachtet, ob ein mehr septales, beziehungsweise an der Korium - Subkutisgrenze verlaufendes Infiltrat, eventuell mit Beteiligung der kleinen Septen besteht oder ob eine mehr lobuläre Gliederung der Entzündungszellen, eventuell mit größeren Nekrosebezirken vorherrscht. Eine auffallende Vaskulitis großer Gefäße kann man mit der Übersichtsvergrößerung ebenfalls feststellen.

- In der mittleren Vergrößerung (100x) beurteilt man, ob im Korium neben perivaskulären Infiltraten auch Erythrozytenextravasate zu erkennen sind; weiterhin, ob eine nekrotisierende Vaskulitis im Korium zu sehen ist. Bei der Untersuchung des Fettgewebes versucht man zu erkennen, welche Art der Entzündungszellen im histologischen Bild vorherrscht, ob die Gefäße vaskulitisch verändert sind, ob eine perivaskuläre Gliederung vorhanden ist und weiterhin, ob Pseudozysten, Fibrin- und/oder Erythrozytenaustritte zu sehen sind. Eventuell vorhandene Nekrosebezirke werden genauer eingegrenzt.

- Die hohe Vergrößerung (450x) benötigt man zur genauen Beurteilung und Differenzierung des Zellinfiltrats, zur Beurteilung der Endothelschwellung der Gefäße und zur Betrachtung des perivaskulären Infiltrats, auch im Koriumbereich, in Bezug auf die jeweils vorherrschende Art der Entzündungszellen. Es wird ebenfalls entschieden, ob im Fettgewebe selbst, beziehungsweise in den septalen Bezirken

eine nekrotisierende, vaskulitische Gefäßveränderung vorliegt.

10.1. Tabelle zum Zusammenhang zwischen dem histologischen Bild und den einzelnen Pannikulitiden

Niedrige Vergrößerung (25 x)

- Infiltrat überwiegend lokalisiert an/in
Kutis/Subkutisgrenze: leichtes Stadium
Subkutis: septale Gliederung : leichtes Stadium
lobuläre Gliederung : schweres Stadium
- Zerstörung eines größeren Gefäßes: schweres Stadium
- Ausprägung des Infiltrats: viele Zellen: schweres Stadium
wenig Zellen: leichtes Stadium
- Fehlende reaktive Fibrosierung: leichtes Stadium

Mittlere Vergrößerung (100 x)

- Gliederung des Infiltrats (siehe oben)
- Vaskulitis, Zerstörung von Gefäßen (siehe oben)
- Menge an Entzündungszellen, Ausprägung des Infiltrats
(siehe oben)
- Obliteration von Gefäßen: viele Gefäße: schweres Stadium
wenig Gefäße: leichtes Stadium
- Pseudozysten: viele, große : schweres Stadium
wenige, klein: leichtes Stadium
- Sehr deutlicher leukozytärer Anteil: schweres Stadium
- Fibrinextravasate: viel : schweres Stadium
wenig: leichtes Stadium

Große Vergrößerung (450 x)

- Pseudozysten (siehe oben)
- Leukozytärer Anteil: (siehe oben)

- Gefäßveränderungen: (siehe oben)
- Fibrinextravasate: (siehe oben)
- Kernstaub: schweres Stadium
- Fettnekrosen: schweres Stadium
- Granulationsgewebe: leichtes Stadium
- Epitheloidzellen, Riesenzellen: viele : schweres Stadium
wenige: leichtes Stadium
- Lipogranulome: viele : schweres Stadium
wenige: leichtes Stadium
- Fehlen von Leukozyten: leichtes Stadium

Der Terminus schweres Stadium beinhaltet Diagnosen wie nodöse Vaskulitis, Erythema induratum Bazin, pankreatische Pannikulitis und andere ulzerierende, schwere, knotige Fettgewebsentzündungen. Der Terminus leichtes Stadium ist meist mit der Diagnose Erythema nodosum beziehungsweise nodöse Erytheme gleichzusetzen.

11.0. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der große Formenkreis der Pannikulitiden bearbeitet.

Im speziellen wird auf die Schwierigkeit eingegangen, mittels der histopathologischen Untersuchung zu genauen Diagnosen zu kommen. Desweiteren wird die Pathogenese unter Berücksichtigung von Befunden der direkten Immunfluoreszenz, der äußerst variable klinische Verlauf und die vielfältige Ätiologie der knotigen Fettgewebsentzündungen dargestellt.

Nach einer Einführung über das Fettgewebe wird die Pannikulitis als parallel verlaufende, entzündliche Reaktion des Fettgewebes mit seinem von ihm nicht zu trennenden Gefäßbindegewebe definiert. Bei der Pannikulitis ist das histologische Bild sehr regelhaft mit dem Schweregrad der auslösenden Schädigung verknüpft. Diese Schweregrade werden genau beschrieben und ihnen die jeweiligen typischen histologischen Merkmale zugeordnet.

Im nächsten Abschnitt werden die einzelnen Krankheitsbilder getrennt aufgeführt. Nach der Darstellung der Klinik und des histologischen Verlaufs folgt jeweils eine tabellarische Übersicht der Literatur. Im Literaturteil selbst sind Erstbeschreibungen und Artikel über die jeweilige Erkrankung verarbeitet.

Insgesamt wurden 189 histologische Präparate der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München beurteilt. 130 Präparate boten das mikroskopische Bild einer septalen Pannikulitis, die im allgemeinen mit der Diagnose Erythema nodosum gleichgesetzt werden kann. 55 Präparate wiesen das Bild einer lobär gegliederten, ausgeprägteren Pannikulitis, die mit der Diagnose der nodösen Vaskulitis verbunden ist, auf.

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen führen zu dem Schluß, daß man mittels einer dermatopa-

thologischen Untersuchung nicht zwischen vielfältigen Arten der Pannikulitis, sondern im Endeffekt nur zwischen einer leichten und einer schweren Entzündung und den damit verbundenen Krankheitsbildern Erythema nodosum und nodöse Vaskulitis unterscheiden kann.

Andere Formen der Pannikulitis, wie das Erythema nodosum migrans (chronische Verlaufsform des Erythema nodosum), die Panniculitis nodularis nonsuppurativa febrilis et recidivans (PFEIFER-WEBER-CHRISTIAN-Syndrom), die Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN-MAKAI und die Adiponecrosis subcutanea neonatorum weisen keine spezifischen histologischen Merkmale auf.

Im Falle des Erythema induratum BAZIN kann man manchmal in einem sehr frühen Krankheitsstadium spezifische tuberkuloide Granulome erkennen und für die pankreatische Pannikulitis werden Ablagerungen von Kalziumfettverbindungen als typisch angesehen.

Zur Beurteilung klinischer Parameter der Pannikulitiden standen uns 90 Akten von Patienten der dermatologischen Klinik zur Verfügung, die primär nach den vorher erhobenen histologischen Diagnosen eingeteilt wurden.

Bei 55 Fällen ergab sich die Diagnose Erythema nodosum, bei weiteren 27 Patienten konnte die Diagnose einer nodösen Vaskulitis gestellt werden.

Die klinischen Befunde der eigenen Patienten führen uns zu der Ansicht, daß man neben dem Erythema nodosum und der Gruppe der nodösen Vaskulitis auch die Diagnose eines Erythema induratum BAZIN stellen kann. Als Nachweis des Tuberkulids ist hierbei an erster Stelle eine hyperergische Reaktionslage des Organismus zu fordern, die mit dem Tuberkulinhauttest nachgewiesen werden kann. Daneben sollte ein Nachweis von Tuberkuloseerregern mittels Anzüchtung oder durch einen Tierversuch durchgeführt werden.

Die Diagnose eines PFEIFER-WEBER-CHRISTIAN - Syn-

droms, die Panniculitis nodularis nonsuppurativa febrilis et rezidivans sollte für unklare, rezidivierende Formen mit fieberhaften Episoden reserviert bleiben. Dieses Krankheitsbild wird in der Literatur in Bezug auf die Klinik, die Pathogenese und die ätiologischen Faktoren sehr unterschiedlich dargestellt. Ob man diese Form der Pannikulitis vielleicht als primäre Form einer Fettgewebsentzündung ansehen kann, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht beantwortet werden.

Die Existenz der Lipogranulomatosis subcutanea ROTHMANN - MAKAI als Unterform des PWC - Syndroms wird von uns in Zweifel gezogen.

Daneben werden noch folgende Arten von Pannikulitiden beschrieben: Eine pankreatisch bedingte Form, eine tödlich verlaufende, zytophagische Form, eine mit einem Antiproteinasenmangel verbundene Form der Pannikulitis und eine akute Form der Pannikulitis.

In Bezug auf die Ätiopathogenese fassen wir die Pannikulitiden, mit Ausnahme einer vielleicht vorkommenden primären Form, als eine Mischung von Immunreaktionen des Typs III und des Typs IV nach COOMBS und GELL auf. Die Typ III-Reaktion wird im feingeweblichen Bild mit der akuten leukozytären Phase, die Typ IV-Reaktion mit dem chronischen, lympho-/histiozytären Infiltrat in Verbindung gebracht.

Die Pannikulitis geht primär von den Gefäßen aus und führt dann sekundär zur Entzündung des Fettlobulus selbst. Diese Behauptung wird durch die positiven Befunde bei der direkten Immunfluoreszenz von eigenen Patienten unterstützt. So war diese bei 67% der Erkrankten mit nodöser Vaskulitis und sogar bei 78% der Patienten mit Erythema nodosum positiv, also vereinbar mit der Diagnose einer Immunkomplexvaskulitis.

Dispositionsfaktoren für die Pannikulitiden sind

lokale Fettverteilungsstörungen, Akrozyanose, der hohe hydrostatische Druck in den unteren Extremitäten, eine geringere fibrinolytische Aktivität in den Beinen und letztendlich hormonelle Faktoren, was sich am deutlichen Überwiegen der erkrankten Frauen gegenüber den erkrankten Männern äußert.

Am Schluß der Arbeit wird der histologische Untersuchungsweg der knotigen Fettgewebsentzündungen aufgezeigt, nach dem die eigenen Präparate beurteilt wurden.

12.0. Literaturverzeichnis

- 1- Ackerman AB (1978) Histological diagnosis of inflammatory skin diseases. Lea & Febiger Philadelphia
- 2- Albrechtsen B (1960) The Weber - Christian syndrome, with particular reference to etiology. Arch Derm 40: 474-484
- 3- Allen-Mersh TG (1976) Weber - Christian panniculitis and auto-immune disease: a case report. J clin path 29: 144-149
- 4- Audry (1898) Etude de la lesion de l'erytheme indure (de BAZIN) sur la notion du lymphatisme. Ann Derm Syph 29: 209-214
- 5- Bäfverstedt B (1968) Erythema nodosum migrans. Acta Derm Vener 48: 381-384
- 6- Bäfverstedt B (1954) Erythema nodosum migrans. Acta Derm Vener 34: 181
- 7- Bartak P (1964) Zur Kenntnis der histologischen Bilder des Erythema nodosum. Derm Wschr 149: 619-625
- 8- Baumgartner W, Riva G (1945) Pannikulitis, die herdförmige Fettgewebsentzündung. Helvet med Acta (suppl 14) 12: 3-69
- 9- Bazin PA (1861) Lecons theoriques et cliniques sur la scrofule. Delahaye Paris 2.ed: 146-147
- 10- Bazin PA (1862) Lecons theoriques et cliniques sur les affections generiques de la peau.
- 11- Bleumink E, Klokke H (1984) Protease - inhibitor deficiencies in a patient with Weber - Christian panniculitis. Arch Derm 120: 936-940
- 12- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1984) Dermatologie. Springer Verlag 3.Auflage
- 13- Braverman I, Yen A (1975) Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamine-induced lesions and in normal skin of patients with leucocytoclastic angitis. J invest Derm 64: 105-112

- 14- Cervia M, Parodi A, Rebora A (1982) Chronic active hepatitis and erythema nodosum. Arch Derm 118: 878
- 15- Cristian H (1928) Relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis. Arch int med 42: 338-351
- 16- Coburne, Moore (1936) Experimental induction of erythema nodosum. J clin Invest: 15: 509
- 17- Cochrane CG, Weigle WO. J exp Med 108: 509
- 18- Cream JJ, Bryceson ADM, Ryder G (1971) Disappearance of immunoglobulin and complement from the Arthus reaction and its relevance to studies of vasculitis in man. Brit J Derm 84: 106-109
- 19- Crotty CP, Winkelmann RK (1981) Cytophagic histiocytic panniculitis with fever, cytopenia, liver failure and terminal hemorrhagic diathesis. J Am Acad Derm 4: 181-194
- 20- Csato M, Szerkeres L, Freeska I, Hegyi E (1981) Zytophagische Pannikulitis. Hautarzt 32: 370-371
- 21- Cunliffe WJ, Dodman B, Holmes RL, Forster RA (1971) Local fibrinolytic activity in patients with cutaneous vasculitis. Brit J Derm 84: 420-423
- 22- Cunliffe WJ, Menon I (1971) The association between cutaneous vasculitis and decreased blood fibrinolytic activity. Brit J Derm 84: 99-105
- 23- Darier J (1896) Des tuberculides cutannees. Societe francaise de Derm 10/XII
- 24- Delaney TJ, Leppard B (1974) Erythema nodosum with superficial vein involvement. Brit J Derm 90: 205-208
- 25- Dodman B, Cunliffe WJ, Roberts BE (1973) Observations on tissue fibrinolytic activity in patients with cutaneous vasculitis. Brit J Derm 88: 231-235
- 26- Dührsen U, Kirch W, Ohnhaus EE (1985) Diagnostik der Weber - Christianschen Erkrankung. Dt Med Wschr 110: 1777-1779
- 27- Eberhartinger C (1963) Das Problem Erythema induratum

BAZIN. Arch Derm Syph 217: 196-250

- 28- Eder M, Gedigk P (1984) Pathologie. Springer Verlag
31. Auflage
- 29- Ehlers G (1968) Allgemeine Pathologie des Fettgewebes. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Band 1: 788-803, 808-813, 832-843
- 30- Eng AM, Aronson IK (1984) Dermatopathology of panniculitis. Seminars in Derm, Vol 3, Nr 1: 1-13
- 31- Epstein WL (1975) Erythema nodosum. Immunolog. Diseases Vol 2, 3 ed, Samter, Boston: 944-951
- 32- Fierz U (1971) Ungereimtes in der Immunfluoreszenz. Dermaologica (Basel) 142: 274-275
- 33- Feiwei M, Munro DD (1965) Diagnosis and treatment of erythema induratum BAZIN. Brit J Derm 1: 1109-1111
- 34- Fine RM, Meltzer HD (1968) Erythema nodosum: a form of allergic cutaneous vasculitis.
- 35- Fine RM, Meltzer HD (1969) Chronic Erythema nodosum. Arch Derm 100: 33-38
- 36- Förström L, Hannuksela M (1970) Antituberculous treatment of erythema induratum BAZIN. Acta Derm Vener 50: 143-147
- 37- Förström L, Winkelmann RK (1975) Granulomatous panniculitis in erythema nodosum. Arch Derm 111: 335-340
- 38- Förström L, Winkelmann RK (1974) Facticial panniculitis. Arch Derm 110: 747-750
- 39- Förström L, Winkelmann RK (1975) Acute, generalized panniculitis with amylase and lipase in skin. Arch Derm 111: 497-502
- 40- Förström L, Winkelmann RK (1977) Acute panniculitis. Arch Derm 113: 909-917
- 41- Frank H, Metz J (1973) Immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen bei Erythema nodosum und Vaskulitis allergica. Z Haut Geschl Kr 46: 419-423
- 42- Frank H (1976) Immunhistologische Untersuchungen bei Erythema nodosum. Hautarzt Suppl 1: 85-88

- 43- Galloway (1899) Brit J Derm 11: 206-207
- 44- Greither A (1958) Erythema nodosum und Erythema exsudativum multiforme. In Grotton und Schönefeld, Dermatologie und Venerologie, Bd 2, T 1, Thieme Verlag Stuttgart: 445-452
- 45- Grotton HA, Nikolowski W (1952) Pfeifer-Weber-Christian Krankheit in ihrer Nosologie. Hautarzt 3: 530-538
- 46- Grundmann E, Bunte H (1976) Sogenannte spontane herdförmige Pannikulitis (Weber - Christiansche Lipodystrophie). Chirurg 47: 47-49
- 47- Gschwandtner WR, Münzberger H (1974) Lipoatrophia semicircularis. Hautarzt 25: 222-227
- 48- Halter (1952) Z Hautkr: 305
- 49- Hannuksela M (1973) Erythema nodosum migrans. Acta Derm Vener 53: 313-317
- 50- Hannuksela M (1971) Erythema nodosum with special reference to sarcoidosis. Ann clin Res, Vol 3, Supp 7
- 51- Hardy (1886) Traite des maladies de la peau. Paris
- 52- Haustein UF, Klug H (1977) Ultrastrukturelle Untersuchungen der Blutgefäße beim Erythema nodosum. Derm Mschr 163: 13-22
- 53- Zienau HL (1983) Ätiologie des Erythema nodosum. Hautarzt 34: 422
- 54- Hellerström S (1966) Erythema nodosum. Acta Derm Vener 46: 469-472
- 55- Hendricks WM, Ahmad M, Gratz E (1978) Weber - Christian syndrome in infancy. Brit J Derm 98: 175-186
- 56- Hesse PG (1978) Zur Problematik der Pathogenese des Erythema nodosum. Z Hautkr 53: 609-615
- 57- Hirsch F (1905) Über Erythema induratum (Bazin). Arch Derm Syph 75: 180-202
- 58- Hutchinson (1893) Ulcerations scrofuleuses des jambes (Maladie de Bazin). Arch of Surgery: 31, 97

- 59- Jablonska S (1969) Infiltrative Prozesse im Bereich der unteren Extremitäten. Z Haut- und Geschlkr 44: 789-793
- 60- Jung HD (1964) Das Erythema induratum BAZIN - eine echte Sonderform der Hauttuberkulose. Mschr Tbc Bekpf 10: 133-149
- 61- Kalkoff KW (1981) Ätiopathogenese des Erythema induratum Bazin. Hautarzt 32: 437-438
- 62- Kalkoff KW (1950) Die Tuberkulose der Haut. Thieme Verlag
- 63- Kaufmann R, Landes E (1984) Zur Wertigkeit diagnostischer Maßnahmen beim Erythema nodosum. Z Hautkr 59 (2): 79-86
- 64- Kehrler (1948) Die konstitutionellen Vergrößerungen umschriebener Körperabschnitte. Thieme Verlag
- 65- Klingmüller (1903) Zur Wirkung abgetöteter Tuberkelbazillen und der Toxine von Tuberkelbazillen. Berl klin Wschr 34
- 66- Korting GW (1956) Derm Wschr 133: 521-528
- 67- Korting GW (1981) Dermatologie in Praxis und Klinik in vier Bänden. Georg Thieme Verlag New York
- 68- Kresbach H (1966) Ätiopathogenese der Vaskulitiden. Arch klin exp Med 227: 759
- 69- Krueger GG, Weston WL, Thorne EG, Mandel MJ, Jacobs RJ (1973) A phenomenon of macrophage aggregation activity in sera of patients with exfoliative erythroderma, erythema multiforme and erythema nodosum. J invest Derm 60: 282-285
- 70- Kyrle J (1927) Vorlesungen über Histo-Biologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen. II. Band, Wien und Berlin, Springer
- 71- Lapiere S (1965) Klinische und ätiologische Präzisierungen einer Gruppe hyperergischer nodulärer Vaskulitiden der Unterschenkel. Therapeutische Vorschläge. Zbl Phbb 4: 128-132

- 72- Lawley TJ, Hall RP (1981) Circulating immune complexes in dermatologic diseases. Springer Sem Immunopath 4: 221-240
- 73- Laymon CW, Peterson WC (1964) Lipogranulomatosis subcutanea (Rothmann-Makai). Arch Derm 90: 288-292
- 74- Lever WF, Schaumburg-Lever G (1983) Histopathology of the skin. 6. ed, J.B. Lippincott Comp, Philadelphia
- 75- Lewandowski: zitiert nach Gans O, Steigleder GK (1955) Histologie der Hauterkrankungen. Springer
- 76- Löfgren S (1945) The provoking factor in the pathogenesis of erythema nodosum. Acta med scand 122: 245
- 77- Löfgren S, Wahlgren F (1949) On the histopathology of erythema nodosum. Acta Derm Vener 29: 1
- 78- MacDonald A, Feiwel M (1968) A review of the concept of the Weber-Christian panniculitis with a report of five cases. Brit J Derm 80: 355-361
- 79- Makai E (1928) Über die Lipogranulomatosis subcutanea. Klin Wschr 49: 2343-2346
- 80- Metz J (1981) Reaktionen des Fettgewebes. Hautarzt 32 (Suppl V): 354-356
- 81- Metz J (1983) Vaskulitis und Pannikulitis. Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, Bd X, herausgegeben von Braun-Falco O, Burg G. Springer Verlag
- 82- Miescher G (1942) Zur Histologie des Erythema nodosum. Acta Derm Vener 27: 447-468
- 83- Miescher G (1951) Zur Frage der Radiärknötchen beim Erythema nodosum. Arch Derm Syph 193: 251-256
- 84- Mitchell W, Winkelmann RK (1968) The association of erythema nodosum with ulcerative colitis. South med J 61: 676-679
- 85- Mitchinson MJ (1984) The vasculitis syndromes. Recent advances in histopathology, ed by Anthony, MacSween, Churchill Livingstone: 223-240
- 86- Moncrops, Brinkhaus, Herfeld (1940) Experimentelle Un-

tersuchungen zur Frage akrozyanotischer Zustandsbilder. Arch Derm Syph 180: 209

- 87- Montgomery H, O'Leary PA, Barker NW (1945) Nodular vascular diseases of the legs. J am med Ass 128: 335-341
- 88- Montgomery H (1967) Dermatopathology, Vol 2. Harper & Row: 675
- 89- Morhenn V, Goerz G (1977) Panniculitis nodularis non-suppurativa Pfeifer-Weber-Christian mit Suppuration. Z Hautkr 52: 489-494
- 90- Niemi KM, Förström L, Hannuksela M, Mustakallio KK, Salo OP (1977) Nodules on the legs. Acta Derm Vener 57: 145-154
- 91- Pambor, Kemnitz, Theuring (1969) Derm Mschr 155: 330-339
- 92- Parish WE (1977) Immunefluorescencotopical studies on erythema nodosum and vasculitis allergica. Clin All 1: 97
- 93- Parish WE, Rhodes EL (1967) Bacterial antigen and aggregated gamma globulin in the lesions of nodular vasculitis. Brit J Derm 79: 131-147
- 94- Pastinsky I, Racz I (1974) Hautveränderungen bei inneren Erkrankungen, Bd 1. Fischer Verlag Stuttgart 2. Auflage
- 95- Pavlik F, Kellner G, Till R (1973) Reaktiv-nodöse Prozesse an den Unterschenkeln. Z Haut Geschlkr 48: 11-24
- 96- Perry HO, Winkelmann RK (1964) Subacute nodular migratory panniculitis. Arch Derm 89: 170-179
- 97- Petter O, Reuter W (1971) Untersuchungen zum Fettmetabolismus bei Panniculitis nonsuppurativa febrilis et recidivans. Z Haut Geschlkr 46: 415-418
- 98- Pevny I, Metz J (1972) Fern- und Aufflammphänomen mit Streptokokkenantigen bei Vasculitis allergica. Hautarzt 23: 350-353

- 99- Pfeifer V (1892) Über einen Fall von herdweiser Atrophie des subkutanen Fettgewebes. Dt Arch klin Med 50: 438-449
- 100- Pierini LE, Abulafia J, Wainfield S (1968) Idiopathic lipogranulomatous hypodermatitis. Arch Derm 89: 290-298
- 101- Pinkus H, Merhegan AH (1969) A guide to dermatohistopathology. Merhedith Corp., New York
- 102- Reed RJ, Clark WH, Mihm MC (1973) Disorders of the panniculus adiposus. Human Path, Vol 4, Nr 2: 219-229
- 103- Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (1979) Textbook of dermatology. Blackwell Scientific Publ Oxford, 3 ed: 993-1009, 1025-1046, 1655-1663
- 104- Röckl H, Thies W (1957) Herdförmige chronisch rezidivierende Krankheitszustände des subkutanen Fettgewebes. Hautarzt 8: 58-65
- 105- Röckl H (1968) Die Bedeutung der Histopathologie für die Diagnostik knotiger Unterschenkeldermatosen. Hautarzt 19: 540-547
- 106- Röckl H, Metz J (1973) Nodöse Erytheme. Fortschritte der Dermatologie und Venerologie, Bd VII, 13/7: 196-205
- 107- Röckl H, Metz J, Frank H (1974) Vasculitis allergica profunda. Hautarzt 25: 477-481
- 108- Röckl H, Metz J, Amschler A (1979) Erythema nodosum. Allergologie 2: 72-77
- 109- Rosshoff W, Brehm K, Hundeiker M (1974) Klinische und immunhistologische Befunde bei Panniculitis nodularis non suppurativa. Z Hautkr 49: 293-299
- 110- Rostas A, Lowe D, Smout MS (1980) Erythema nodosum migrans in a young woman. Arch Derm 116: 325-326
- 111- Rothmann M (1894) Über Entzündung und Atrophie des subkutanen Fettgewebes. Virchows Arch path Anat 136: 159-169

- 112- Salvatore MA, Lynch PJ (1980) Erythema nodosum, estrogens and pregnancy. Arch Derm 116: 557-558
- 113- Scheiffart (1963) Z Hautkr 38: 221-224
- 114- Schidachi T (1908) Über das Erythema induratum. Arch Derm Syph 90: 371
- 115- Schneider W (1977) Die Vaskulitis, eine Krankheit oder eine Reaktionform? Phlebol Proktol 6: 19-31
- 116- Schneider W, Undeutsch W (1965) Vaskulitiden des subkutanen Fettgewebes. Arch klin exp Derm 221: 600-610
- 117- Schnyder UW (1973) Haut und Anhangsgebilde. Springer Verlag: 327-377
- 118- Schnyder UW (1978) Entzündliche Erkrankungen der Subkutis. In Doerr, Seifert, Uehlinger: Spez Path Anat, Bd 7/1, 2. Aufl, Springer Verlag
- 119- Schulz EJ, Whiting DA (1976) Treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis with potassium iodide. Brit J Derm 94: 75-78
- 120- Schuppli R (1965) Pannikulitis. Handbuch der Haut- und Geschlechtskr, Vol II/2: 122-127
- 121- Scott DG, Rowell NR (1965) Preliminary investigation of arteriitic lesions using fluorescent antibody techniques. Brit J Derm 77: 211-220
- 122- Spier HW, Röckl H (1960) Differentialdiagnose und Therapie entzündlicher knotiger Dermatosen, insbesondere der unteren Extremitäten. In Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, Band 3, Springer Verlag: 101-123
- 123- Spier HW (1966) Vasculitiden unter besonderer Berücksichtigung der Unterschenkellokalisation. Arch klin exp Derm 227: 738-747
- 124- Stringa SG, Bianchi C, Zingale SB (1966) Nodular vasculitis: immunfluorescent study. J invest Derm 46: 1-5
- 125- Undeutsch W (1967) Klinik und Histologie der subkutanen Vaskulitiden. Arch klin exp Derm 228: 270-274

- 126- Undeutsch W, Berger HE (1970) Lipogranulomatosis Rothmann-Makai - eigenständiges Krankheitsbild oder polyätiologisches Syndrom? Hautarzt 21: 221-225
- 127- Vegas FK (1966) Subakute Pannikulitis nodosa migrans. Hautarzt 17: 116-118
- 128- Vilanova X, Pinol Aguade J (1956) Hypodermite nodulaire subaigue migratrice. Ann Derm 83: 369-401
- 129- Vilanova X, Pinol Aguade J (1959) Subacute nodular migratory panniculitis. Brit J Derm 71: 45-50
- 130- Wahlgren F (1926) Erythema nodosum pathogenesis. Acta med Scand 16: 363
- 131- Weber FP (1925) A case of relapsing non-suppurative nodular panniculitis, showing phagocytosis of subcutaneous fat-cells by macrophages. Brit J Derm 37: 301-311
- 132- Weber FP (1935) A further note on relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis. Brit J Derm 47: 230-233
- 133- Whitfield (1901) On the nature of the disease known as erythema induratum scrofulosum. Am J med Sc 122: 828-834
- 134- Winkelmann RK, Förström L (1975) New observations in the histopathology of erythema nodosum. J invest Derm 65: 441-446
- 135- Winkelmann RK (1983) Panniculitis in connective tissue disease. Arch Derm 119: 336-344
- 136- Yancey KB, Lawley TJ (1983) Circulating immune complexes and dermatologic diseases. Am J Derm 5: 401-405
- 137- Zabel M (1977) Zur Histopathologie des Erythema nodosum. Z Hautkr 52: 1253-1258
- 138- Cochrane CG, Weigle WO, Dixon FJ (1959) The role of polymorphonuclear leukocytes in the initiation and cessation of the Arthus vasculitis. J Exp Med 110: 481-494
- 139- Lonchampt F, Blanc D, Terasse F, Humbert Ph, Kienzler

- JL, Agache P (1985) Maladie de Weber-Christian associée à un déficit familial en α -1-antitrypsine. *Ann Derm Vener* 112: 35-39
- 140- Winkelmann RK (1980) Cytophagic panniculitis. *Giorn It Derm Vener* 115: 175-177
- 141- Aronson IK, West DP, Variakojis D, Malkinson FD, Wilson HD, Zeitz HJ (1985) Fatal panniculitis. *J Am Acad Derm* 12: 535-551
- 142- Szymanski FJ, Bluefarb SM (1961) Nodular fat necrosis and pancreatic disease. *Arch Derm* 83: 224-229
- 143- Hughes PSH, Aprosarthanarx P, Mullins JF (1975) Subcutaneous fat necrosis associated with pancreatic disease. *Arch Derm* 111: 506-510
- 144- Bennett RG, Petrozzi JW (1975) Nodular subcutaneous fat necrosis. *Arch Derm* 111: 896-898
- 145- Levine N, Lazarus GS (1976) Subcutaneous fat necrosis after paracentesis. *Arch Derm* 112: 993-994
- 146- Goldman MP (1985) Ascites, gastrointestinal bleeding and leg nodules. *Arch Derm* 121: 673-674
- 147- De Graciansky P (1967) Weber-Christian syndrome of pancreatic origin. *Brit J Derm* 79: 278-283

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco danke ich für die gebotene Möglichkeit zur Bearbeitung dieses Themas an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Chr. Schmoeckel für die Überlassung des Themas und die zu jeder Zeit vorhandene Bereitschaft zur Anleitung und zur Diskussion.

Lebenslauf

16.07.1960	Geburt in Landshut Eltern: Hans und Lina Bachfischer, geb. Schäffner Glaubensbekenntnis: römisch - katholisch
1966 - 1970	Grundschule St. Peter und Paul in Landshut
1970 - 1979	Besuch des Hans - Leinberger - Gymnasiums in Landshut
Juni 1979	Abiturprüfung
September 1979 - April 1980	Teilweise Ableistung des Grundwehrdienstes
Mai 1980	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig - Maximilians - Universität München
März 1982	Physikum
März 1983	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 1985	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 1985 - März 1986	MPJ - Student in der internen Abteilung des Städt. Krankenhaus Landshut, in der chirur- gischen Abteilung des Krankenhauses des Dritten Ordens Nymphenburg und in der Der- matologischen Klinik und Poliklinik der Universität München
April 1986	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
27. Mai 1986	Erteilung der Approbation

